



* Διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αμυλοείδωση

Ν. Τσούτσουρα¹
Φ. Θεοδωρακάκου¹
Δ. Δραγώνας¹
Σ. Σπηλιοπούλου¹

Κ. Ριζογιάννης¹
Ί. Παπασωτηρίου¹
Ε. Καστρίτης¹
Ε. Μανιός¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αμυλοείδωση αποτελεί ένα φάσμα σπάνιων παθήσεων που προκαλούνται από συσσώρευση παθολογικά αναδιπλούμενων πρωτεϊνών που σχηματίζουν αμυλοειδή συσσωματώματα, προκαλώντας προοδευτική δυσλειτουργία οργάνων. Η αμυλοείδωση μπορεί να προσβάλλει διάφορα ζωτικά όργανα με το αυτόνομο νευρικό σύστημα να προσβάλλεται συχνότερα στους δυο πιο συχνούς τύπους, την αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλύσεων (AL) και την αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης (ATTR). Η διάγνωση απαιτεί ιστολογική τεκμηρίωση με βιοψία υποδόριου λίπους (ως η λιγότερα επεμβατική μέθοδος) ή προσβεβλημένου οργάνου και ανεύρεση αμυλοειδούς με θετική χρώση ερυθρού του congo. Η ταυτοποίηση του αμυλοειδούς είναι βασική για τη σωστή διάγνωση και πραγματοποιείται μέσω μικροσκόπησης, ανοσοϊστοχημείας και φασματομετρίας μαζών.

Η AL αμυλοείδωση είναι ο πιο κοινός τύπος συστηματικής αμυλοείδωσης και προκαλείται από μια ελαφρά αλυσίδα ή από έναν κλώνο πλάσματοκυττάρων που παράγουν ένα θραύσμα ελαφράς αλυσίδας μιας ανοσοσφαιρίνης. Ο κύριος προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση είναι ο βαθμός καρδιακής προσβολής. Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος που συχνά εμφανίζεται στο πλαίσιο αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας επηρεάζει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ουροποιογεννητικό σύστημα, με κυρίαρχο σύμπτωμα την ορθοστατική υπόταση. Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση θεραπεία είναι σημαντικές για τη διαχείριση της περιφερικής και της αυτόνομης νευροπάθειας, τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών και την καλύτερη πρόγνωση της νόσου.

 **Λέξεις-κλειδιά:** αυτόνομο νευρικό σύστημα, ορθοστατική υπόταση, AL αμυλοείδωση, ATTR αμυλοείδωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αμυλοείδωση αποτελεί ένα φάσμα σπάνιων παθήσεων που προκαλούνται από συσσώρευση παθολογικά αναδιπλούμενων πρωτεϊνών που σχηματίζουν αμυλοειδή συσσωματώματα τα οποία εναποτίθενται σε ποικίλα όργανα και ιστούς προκαλώντας προοδευτική βλάβη¹. Έως σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 36 διαφορετικά είδη αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών. Από αυτές τις πρωτεΐνες οι δεκαοχτώ προκαλούν συστηματική αμυλοείδωση ενώ οι υπόλοιπες σχηματίζουν περιορισμένες εναποθέσεις² αν και

μερικές πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν και συστηματικές και περιορισμένες μορφές. Η αμυλοείδωση μπορεί να είναι επίκτητη ή κληρονομική (όπως η κληρονομική αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης). Το είδος της αμυλοειδικής πρωτεΐνης και τα προσβεβλημένα όργανα καθορίζουν τις κλινικές εκδηλώσεις και την έκβαση της νόσου. Στη συστηματική αμυλοείδωση μπορούν να προσβληθούν διάφορα ζωτικά όργανα, όπως η καρδιά, οι νεφροί, το νευρικό σύστημα, το ήπαρ, το γαστρεντερικό σύστημα και οι μαλακοί ιστοί. Οι δύο συχνότεροι τύποι

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

¹ Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

✉ **Αλληλογραφία:** Ευστάθιος Μανιός • Βασιλίσσης Σοφίας 80, Αθήνα • Τ.Κ. 11528 • Τηλ.: 2103381483 • E-mail: stathismanios@yahoo.gr

συστηματικής αμυλοείδωσης είναι η αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλύσεων (AL) και η αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης (ATTR). Το περιφερικό νευρικό σύστημα προσβάλλεται συχνά και στους δύο τύπους με καταστροφικές επιπλοκές στην ποιότητα ζωής των ασθενών και περιορισμούς στις φαρμακευτικές επιλογές. Η δυσαυτονομία αποτελεί συχνή εκδήλωση περιφερικής νευροπάθειας. Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί σπανίως να εμφανιστεί και σε άλλους τύπους αμυλοείδωσης όπως η αυτοάνοση αμυλοείδωση (AA), η αμυλοείδωση από β2-μικροσφαιρίνη, αμυλοείδωση από απολιποπρωτεΐνη A-I (ApoAI) και λοιπές αμυλοειδώσεις [gelsolin (AGel) amyloidosis, fibrinogen A chain (AFib) amyloidosis]³.

Η διάγνωση της συστηματικής αμυλοείδωσης απαιτεί ιστολογική τεκμηρίωση με βιοψία και ανεύρεση αμυλοειδούς με θετική χρώση ερυθρού του κομπο, το οποίο κατά τη μικροσκοπηση με μικροσκόπιο πολωμένου φωτός εμφανίζει πράσινη απόχρωση και διπλή διαθλαστικότητα. Η πιο εύχρηστη και λιγότερο επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση είναι η βιοψία κοιλιακού λίπους, με υψηλή ευαισθησία 70%-90% σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, αλλά μικρότερη ευαισθησία στους υπόλοιπους τύπους αμυλοείδωσης⁴. Για βιοψία μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλοι ιστοί όπως οι σιελογόνοι αδένες ή το ορθό, ενώ σε περιπτώσεις ασαφούς διάγνωσης αλλά με υψηλή υποψία της νόσου μπορεί να ληφθεί βιοψία από προσβεβλημένα όργανα. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι μία επεμβατική μέθοδος αλλά παρουσιάζει ευαισθησία που ξεπερνά το 95%. Σε ασθενείς με υποψία ATTR αμυλοείδωσης και παθολογικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ενδεικτικά καρδιακής προσβολής, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία μπορεί να αποφευχθεί μόνο στην περίπτωση που δεν ανευρίσκεται μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, με σάρωση με technetium-99m-pyrophosphate (PYP) ή σάρωση με technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD)⁵ επιδεικνύοντας καρδιακή πρόσληψη. Ύστερα από την ανίχνευση εναποθέσεων αμυλοειδούς για την ακριβή διάγνωση απαιτείται η ταυτοποίηση του αμυλοειδούς. Η ανοσοηλεκτρονική μικροσκοπία είναι μία ευαίσθητη και ειδική μέθοδος για ταυτοποίηση πρωτεϊνών αλλά η φασματομετρία μαζών παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα περί το 100% και επιτρέπει την ανίχνευση όλων των ειδών αμυλοειδικών πρωτεϊνών. Ωστόσο, αποτελεί μία ακριβή μέθοδο που απαιτεί ειδικό

εργαστηριακό εξοπλισμό και εξειδικευμένο προσωπικό και είναι διαθέσιμη σε ελάχιστα κέντρα. Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πεπειραμένα εργαστήρια αλλά έχει χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα.

AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Η AL αμυλοείδωση είναι ο πιο συχνός τύπος συστηματικής αμυλοείδωσης με επίπτωση 9-14 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού στις ΗΠΑ⁶. Προκαλείται από μια ελαφρά αλυσίδα ή από έναν κλώνο πλασματοκυττάρων που παράγουν αμυλοειδογενή ανοσοσφαιρίνη ελαφρών αλύσεων. Προσβάλλει συχνότερα την καρδιά (50%-75%) και τους νεφρούς (50-60%). Η καρδιακή προσβολή εκδηλώνεται ως καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης⁷. Η έκταση της καρδιακής προσβολής είναι ο κυριότερος παράγοντας πρόγνωσης της νόσου και για την διαστρωμάτωση ασθενών με AL αμυλοείδωση χρησιμοποιούνται καρδιακοί βιοδείκτες. Ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή νόσο [η οποία ορίζεται ως στάδιου 3β κατά Mayo με νατριουρητικό πεπτιδίο (NTproBNP) > 8.500 ng/L και υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη T (hsTnT) > 54 ng/L] παρουσιάζουν μέση επιβίωση λιγότερη από έξι μήνες⁸. Η AL αμυλοείδωση εμφανίζεται τυπικά την έκτη ή έβδομη δεκαετία ζωής, συνήθως με μη ειδικά συμπτώματα, όπως κόπωση, απώλεια όρεξης και σωματικού βάρους, δύσπνοια και περιφερικά οίδημα με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωση⁹. Κλινικά σημεία όπως η περιφερική πορφύρα και η μακρογλωσσία έχουν υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία αλλά εμφανίζονται περίπου στο 15% των ασθενών¹⁰.

ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλείται από εναποθέσεις αμυλοειδούς στα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα και συχνά εμφανίζεται ως μέρος μιας αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας που επηρεάζει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ουροποιογεννητικό σύστημα. Εκδηλώνεται με πλειάδα συμπτωμάτων όπως διαρροϊκές κενώσεις με εναλλαγές με περιόδους δυσκοιλιότητας, καταλήγοντας σε απώλεια σωματικού βάρους και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ναυτία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης¹¹, ορθοστατική υπόταση, ζάλη, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως και στυτική δυσλειτουργία. Προσβολή του εκκριτικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει συμ-

πτώματα ανιδρωσίας ή υπεριδρωσίας, ξηροφθalmία και ξηροστομία ενώ η οφθαλμική προσβολή εκδηλώνεται κυρίως με θάμβος όρασης. Αγγειοκινητικά συμπτώματα με παγωμένα και αποχρωματισμένα άκρα μπορούν να παρατηρηθούν. Το πιο συχνό και χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η ορθοστατική υπόταση και ακολούθως συμπτώματα από το γαστρεντερικό και το εκκριτικό σύστημα. Η ορθοστατική υπόταση ορίζεται ως η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20 mmHg ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg σε όρθια θέση. Η ορθοστατική υπόταση που προκαλείται από διαταραχή στη συμπαθητική νεύρωση των τασεοϋποδοχέων ονομάζεται νευρογενής ορθοστατική υπόταση, σε αντίθεση με τη δευτερογενή ορθοστατική υπόταση που προκαλείται από διουρητικά φάρμακα, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, ή υποογκαιμία και παρατηρείται σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως έχουν φυσιολογική καρδιακή συχνότητα κατά την όρθια θέση. Η δυσλειτουργία της απόκρισης της καρδιακής συχνότητας στην αλλαγή θέσης προκαλείται από απονεύρωση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα εξαιτίας της δυσαντονομίας προκαλούνται λόγω απώλειας ανασταλτικών νευρώνων και αύξησης διεγερτικών νευρώνων που προκαλούν δυσκινησία και όχι λόγω της εναπόθεσης αμυλοειδούς στον γαστρεντερικό σωλήνα¹². Η βλάβη της μεταγαγγλιακής συμπαθητικής νεύρωσης οδηγεί σε αισθητικοκινητικά συμπτώματα με διαταραχές εφίδρωσης¹³. Τα συμπτώματα δυσαντονομίας μπορεί να εμφανιστούν μετά την έναρξη περιφερικής νευροπάθειας¹⁴. Σημειωτέον, υπάρχουν αναφορές περιστατικών που παρουσίαζαν μεμονωμένη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος χωρίς σημεία πολυνευροπάθειας¹⁵.

Σε μια αναδρομική μελέτη που προσδιόριζε τα είδη αυτόνομης νευροπάθειας και πολυνευροπάθειας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, σχεδόν όλοι οι ασθενείς ακόμα και αυτοί που ήταν ασυμπτωματικοί παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα κατά τον έλεγχο λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Σε άλλη αναδρομική μελέτη 65 ασθενών με ιστολογικά τεκμηριωμένη AL αμυλοείδωση και δυσαντονομία περιγράφηκαν πέντε μοτίβα περιφερικής και αυτόνομης νευροπάθειας: γενικευμένη δυσλειτουργία του ΑΝΣ με επώδυνη πολυνευροπάθεια, γενικευμένη δυσλειτουργία του ΑΝΣ με ανώδυνη πολυνευροπάθεια, γενικευμένη δυσλει-

τουργία του ΑΝΣ με νευροπάθεια λεπτών ινών, πολυνευροπάθεια χωρίς δυσλειτουργία του αυτόνομου και μεμονωμένη γενικευμένη δυσλειτουργία του αυτόνομου (autonomic and somatic C-fiber)¹⁶. Το πιο σύνηθες μοτίβο ήταν η δυσαντονομία με επώδυνη πολυνευροπάθεια. Η παρουσία διαταραχής του ΑΝΣ και των λεπτών νευρικών ινών μπορεί να οδηγήσει σε πρωιμότερη διάγνωση σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους δυσαντονομίας ή μεμονωμένης πολυνευροπάθειας.

Πέρα από τον αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν τον δυσμενή προγνωστικό ρόλο της δυσαντονομίας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση¹⁷. Παρ' όλο που η επιβίωση των ασθενών καθορίζεται κυρίως από την έκταση της καρδιακής προσβολής, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές όπως συγκοπή και τραυματισμούς, ακινητοποίηση και θρομβώσεις με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος θανάτου¹⁸. Τα συμπτώματα δυσασπορρόφησης οδηγούν σε ανορεξία και απώλεια σωματικού βάρους ενώ η απίσχανση θεωρείται η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου μετά τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

ATTR ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Υπάρχουν δύο είδη ATTR αμυλοείδωσης: η ATTRwt (wild type ή γεροντική αμυλοείδωση) και η hATTR (κληρονομική αμυλοείδωση). Στην ATTRwt, η τρανσθυρετίνη (TTR), μια πρωτεΐνη μεταφοράς με ομοτετραμερή, τεταρτοταγή μορφή, οδηγείται σε παθολογική αναδίπλωση και σχηματισμό ινιδίων αμυλοειδούς. Συνήθως η ATTRwt προσβάλλει την καρδιά προκαλώντας περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες > 60 ετών. Η hATTR αμυλοείδωση είναι μία σπάνια, συστηματική νόσος με αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Προκαλείται από μία σημειακή μετάλλαξη στο TTR γονίδιο, καταλήγοντας στην υποκατάσταση ενός μόνο αμινοξέος. Η παθολογική πρωτεΐνη εκ τρανσθυρετίνης αποσταθεροποιείται, οδηγείται σε παθολογική αναδίπλωση και αθροίζεται για να σχηματίσει ινίδια αμυλοειδούς που εναποτίθενται σε διάφορους ιστούς και όργανα προκαλώντας άμεση βλάβη και δυσλειτουργία οργάνων. Ός σήμερα έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από 150 μεταλλάξεις (<http://amyloidosismutations.com>).

Διαφορετικές μεταλλάξεις προκαλούν φαινότυπους που σχετίζονται είτε με προεξέχουσα μυοκαρδιοπάθεια, είτε προεξέχουσα πολυνευροπάθεια ή

έναν μικτό φαινότυπο με σημεία και συμπτώματα και των δύο. Άτομα που φέρουν την ίδια μετάλλαξη μπορεί να παρουσιάζουν ετερογένεια στις κλινικές εικόνες της νόσου. Για να επιβεβαιώσουμε τη διάγνωση μίας μετάλλαξης στην TTR πρωτεΐνη απαιτείται η πραγματοποίηση αλληλούχισης του γονιδιώματος. Το συχνότερο παγκοσμίως είδος μετάλλαξης είναι η αντικατάσταση της βαλίνης από μεθειονίνη στο αμινοξύ 30 (Val30Met), με ένα ποσοστό 70% των ασθενών να είναι φορείς. Η Val30Met hATTR εμφανίζεται με δύο φαινότυπους: έναν πρόωμης έναρξης νόσου (<50 ετών), συχνό στην Πορτογαλία¹⁹, συνήθως με θετικό οικογενειακό ιστορικό, που εκδηλώνεται με ταχέως εξελισσόμενη αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια και δυσσυντονία, γνωστή και ως οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια [familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)] και έναν όψιμης έναρξης νόσου (>50 ετών) που εκδηλώνεται κυρίως με μυοκαρδιοπάθεια και λιγότερο συχνά με δυσσυντονία, περιφερική νευροπάθεια και νευροπαθητικό πόνο. Παγκοσμίως υπάρχει αξιοσημείωτη ετερογένεια στον επιπολασμό της hATTR εξαιτίας της ποικίλης παγκόσμιας κατανομής γονοτύπων. Η Val30Met hATTR είναι ενδημική στην Ευρώπη, την Πορτογαλία και τη Σουηδία και σε λιγότερο βαθμό στην Κύπρο και στη Μαγιόρκα καθώς και σε συγκεκριμένες περιοχές της Ιαπωνίας. Σε ενδημικές περιοχές ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1 στα 1.000 έως 1 στα 10.000 άτομα²⁰, παρ' όλο που μια πρόσφατη ανάλυση από τον Schmidt et al. υποδηλώνει ότι ο επιπολασμός μπορεί να είναι κοντά στα 1/38.000 άτομα²¹. Η μέση επιβίωση μετά τη διάγνωση είναι 4,7 έτη και σε ασθενείς που εμφανίζουν μυοκαρδιοπάθεια η επιβίωση μειώνεται σε 3,4 έτη²². Εξαιτίας της μη ειδικής πολυσυστηματικής εμφάνισης της νόσου, ιδιαίτερα στα αρχικά της στάδια, συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα σαν καρδιολογική πάθηση, όπως καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας καθώς η καθυστερημένη θεραπεία οδηγεί σε ανεπανόρθωτη απώλεια ποιότητας ζωής και πρόοδο της δυσσυντονίας, της πολυνευροπάθειας και των καρδιολογικών επιπλοκών. Άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό ή ασυμπτωματικοί φορείς πρέπει να είναι ενήμεροι για την εξέλιξη της νόσου ώστε να αναγνωρίσουν έγκαιρα ύποπτα σημεία της όπως νευροπαθητικό πόνο, αισθητικές διαταραχές ή συμπτώματα δυσσυντονίας²³. Όσον αφορά τους προσυμπτωματικούς φορείς συστήνεται

τουλάχιστον ετήσιος ιατρικός έλεγχος με ενδεδειγμένη κλινική εξέταση²⁴. Για τους συμπτωματικούς φορείς που λαμβάνουν θεραπεία και βρίσκονται σε ύφεση συστήνεται ιατρικός έλεγχος κάθε έξι μήνες και σε περίπτωση ταχέως εξελισσόμενης νόσου τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες, ή συχνότερα, σε εξειδικευμένα κέντρα.

ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΤΤΡ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Δυσσυντονία παρατηρείται αρκετά νωρίς κατά την έναρξη της νόσου και μπορεί να επηρεάσει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, ή το ουροποιογεννητικό σύστημα. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί ακόμη και να προηγείται της διάγνωσης κατά αρκετούς μήνες έως και χρόνια. Εμφανίζεται κυρίως με ορθοστατική υπόταση, στυτική δυσλειτουργία, διάρροιες σε εναλλαγές με δυσκοιλιότητα, εμέτους, ναυτία, απώλεια σωματικού βάρους, αδυναμία σύρσης και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις ουροποιητικού²⁵. Η προσβολή του ΑΝΣ στο καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζεται με ορθοστατική υπόταση και διαταραχές αγωγιμότητας λόγω διαταραχής των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών ινών που νευρώνουν την καρδιά ή/και τα αγγεία. Ορθοστατική υπόταση παρατηρείται στο 40%-60% των ασθενών με hATTR και προκαλεί ζάλη, θάμβος όρασης, σύγχυση, λιποθυμικά επεισόδια κατά την όρθια θέση, έως και συγκοπή, ειδικά σε ασθενείς με την μετάλλαξη Ala97Ser²⁶. Πέρα από τη νευροπάθεια του ΑΝΣ, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι αποτέλεσμα υποογκαιμίας εξαιτίας εμμένουσων διαρροϊκών κενώσεων και εμέτων, ή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στο πλαίσιο καρδιακής αμυλοειδωσής. Η νευρογενής ορθοστατική υπόταση προκαλείται από απευθείας βλάβη των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων λόγω εναπόθεσης ινιδίων αμυλοειδούς που οδηγεί σε διαταραχή έκκρισης νορεπινεφρίνης. Υποψία νευρογενούς ορθοστατικής υπότασης πρέπει να τίθεται όταν η καρδιακή συχνότητα δεν αυξάνεται επαρκώς κατά την όρθια θέση λόγω σοβαρής πτώσης της αρτηριακής πίεσης εξαιτίας μειωμένης συμπαθητικής νευρώσεως²⁷. Η παρουσία της σχετίζεται με χειρότερη έκβαση και βαρύτερη νόσο. Σε μία ανάλυση του μητρώου THAOS, που περιελάμβανε 3.231 άτομα, φάνηκε ότι η ορθοστατική υπόταση μπορεί να εκδηλώνεται στα αρχικά στάδια της νόσου σε αντίθεση με άλλα συχνά συμπτώματα δυσσυντονίας όπως οι διάρροιες ή η απώλεια βάρους. Η ορθοστατική υπόταση σχετίστηκε με μεγαλύτερο βαθμό νευροπάθειας όπως

αποτυπώθηκε από παθολογικά αυξημένα σκορ στη δοκιμασία αξιολόγησης Modified Polyneuropathy Disability Score (mPND) και με χειρότερη ποιότητα ζωής. Μεγάλες διαφορές στη διαστολική ορθοστατική ΑΠ σχετίστηκαν σημαντικά με υψηλότερο στάδιο mPND σε αντίθεση με διαφορές στη συστολική ΑΠ²⁸. Η εμφάνιση δυσавтоνομίας στην hATTR σχετίζεται σημαντικά με την πρόοδο της νόσου και την επιβίωση ενώ στην AL αμυλοείδωση η έκβαση της νόσου σχετίζεται κυρίως με την έκταση της καρδιακής προσβολής²⁹. Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του ANΣ προκύπτουν λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς στον μυϊκό βλεννογόνο, σε γάγγλια και γύρω από νεύρα και νευρικά πλέγματα. Κατά συνέπεια οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές περισταλτικότητας και γαστροπάρεση. Βλάβη στις παρασυμπαθητικές ίνες που νευρώνουν την ουροδόχο κύστη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση ούρων, ατελή κένωση της ουροδόχου κύστης και νευρογενή κύστη.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ATTR ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με hATTR αμυλοείδωση και της έκβασής της έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι που εκτιμούν τόσο την πολυνευροπάθεια όσο και τη λειτουργία του ANΣ.

Κάποιες από αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες νευροπάθειες, αλλά λόγω της ιδιαίτερης φύσης της πολυνευροπάθειας στην hATTR και του ευρέος φάσματος των κλινικών της συμπτωμάτων η αξία τους μπορεί να είναι περιορισμένη. Ο έλεγχος της δυσавтоνομίας και μελέτες των λεπτών μυϊκών ινών μπορούν να χρησιμοποιηθούν και διάφορα διαγνωστικά σκορ έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση της κλινικής βλάβης. Η δοκιμασία neuropathy impairment score (NIS) εκτιμά τη μυϊκή αδυναμία, τις διαταραχές στα αντανακλαστικά και τη δυσαισθησία. Η δοκιμασία NIS χρησιμοποιήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη που εκτιμούσε την επίδραση του diflunisal³⁰ σε ασθενείς με hATTR και πολυνευροπάθεια. Η δοκιμασία NIS-lower limbs (NIS-LL) αποτελεί μία υποκατηγορία της δοκιμασίας NIS που εκτιμά τη νευρολογική βλάβη των μακρότερων νευρικών ινών των κάτω άκρων. Χρησιμοποιήθηκε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη φάσης III του tafamidis³¹ και ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη του diflunisal. Ωστό-

σο καμία από αυτές τις δύο δοκιμασίες δεν υπολογίζουν την δυσавтоνομία που συναντάται συχνά σε ασθενείς με hATTR και έχει μεγάλο αντίκτυπο στην επιβίωση και την ποιότητα της ζωής.

Για αυτούς τους λόγους αναπτύχθηκε η δοκιμασία NIS+7 που χρησιμοποιεί μερικά ίδια εργαλεία με τη δοκιμασία NIS με επτά επιπρόσθετες εκτιμήσεις μελετών νευρικής αγωγιμότητας. Χρησιμοποιήθηκε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην μελέτη του diflunisal³⁰ και ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη NEURO-TTR³². Ωστόσο η δοκιμασία NIS+7 υπερεκτιμά τη δυσλειτουργία των μεγάλων αισθητικών ινών σε σύγκριση με τη δυσλειτουργία των λεπτών αισθητικών νευρικών ινών ενώ η απώλεια αισθητικότητας υποεκτιμάται. Λόγω αυτού η δοκιμασία NIS+7 κρίθηκε ακατάλληλη για την ακριβή εκτίμηση της πολυνευροπάθειας στην hATTR. Έτσι αναπτύχθηκε μια τροποποιημένη εκδοχή της δοκιμασίας NIS+7 (modified NIS+7) ειδικά για την ανίχνευση της προόδου της πολυνευροπάθειας σε κλινικές μελέτες ασθενών με hATTR αμυλοείδωση και πολυνευροπάθεια. Η δοκιμασία mNIS+7 συνδυάζει τις ίδιες αξιολογήσεις για τα κινητικά νεύρα και τα αντανακλαστικά όπως η δοκιμασία NIS, τη λειτουργικότητα των λεπτών ινών, μελέτες νευρικής αγωγιμότητας και δοκιμασίες για την αξιολόγηση του ANΣ. Τόσο η μελέτη φάσης III APOLLO³³ για το patisiran και η μελέτη NEURO-TTR για το inotersen χρησιμοποιήσαν τη δοκιμασία mNIS+7 ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Σκοπός της θεραπείας της ορθοστατικής υπότασης σε ασθενείς με αμυλοείδωση είναι η ύφεση των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με στόχο την εκτέλεση των καθημερινών τους δραστηριοτήτων και την μείωση της θνητότητας που σχετίζεται με τη νευρογενή ορθοστατική υπόταση. Η διαχείριση των ασθενών περιλαμβάνει τόσο φαρμακευτικές θεραπείες όσο και μη φαρμακευτικά μέσα ειδικά όσον αφορά ασυμπτωματική ή ήπια νόσο. Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν και να τύχουν διαχείρισης συνοδές καταστάσεις που επιδεινώνουν την ορθοστατική υπόταση, όπως διαρροϊκές κενώσεις και έμετοι που προκαλούν επιδείνωση λόγω υποογκαιμίας καθώς και φάρμακα που μπορεί να λαμβάνουν οι ασθενείς όπως διουρητικά, α-αποκλειστές, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά που επίσης

επιδεινώνουν την ορθοστατική υπόταση. Συνυπάρχουσα αναιμία μπορεί να επιτείνει τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης οπότε και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ερυθροποιητίνη με επιπρόσθετο όφελος τη μικρή αύξηση της ΑΠ. Μη φαρμακολογικά μέσα περιλαμβάνουν την αποφυγή καφεΐνης και αλκοόλ λόγω της διουρητικής τους επίδρασης, καθημερινή λήψη επαρκούς ποσότητας υγρών 2-2,5 λίτρα ημερησίως και αυξημένη πρόσληψη άλατος όταν δεν συνυπάρχει σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια³⁴. Η κατανάλωση μικρότερων και τακτικότερων γευμάτων, πτωχών σε υδατάνθρακες μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή λιμνάσματος αίματος στη σπλαχνική κυκλοφορία που προκαλεί πτώση της ΑΠ για περίπου δυο ώρες μεταγευματικά. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν κάλτσες αυξημένης συμπίεσης, οι οποίες αυξάνουν την ΑΠ με το να αυξάνουν τη φλεβική επιστροφή και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη σταδιακή έγερση από την καθιστή στην όρθια θέση ειδικά τις πρώτες πρωινές ώρες ή μετά από γεύματα³⁵.

Πολύ σημαντική είναι η εκπαίδευση των ασθενών στις τεχνικές αποφυγής ορθοστατικής υπότασης: όπως η ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού κατά τον ύπνο, οι διατάσεις των κνημών πριν την ορθοστασία, η αργή έγερση από καθιστή σε όρθια θέση, η παραμονή ενός λεπτού στην άκρη του κρεβατιού πριν σηκωθούν ειδικά μετά από παρατεταμένη ύπτια θέση και η αποφυγή άσκησης ή σωματικής δραστηριότητας σε υψηλές θερμοκρασίες και έντονη υγρασία.

Η φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς χωρίς προχωρημένη καρδιακή νόσο περιλαμβάνει τη φλουδροκορτιζόνη, ένα συνθετικό αλατοκορτικοειδές που αυξάνει τον όγκο του αίματος και την ΑΠ, σε δόσεις που δεν ξεπερνούν τα 0,2 mg ημερησίως. Ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν οιδημάτα κάτω άκρων, υπέρταση, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας και υποκαλιαιμία. Κλινική βελτίωση εμφανίζεται συνήθως μετά από μερικές ημέρες θεραπείας και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούν τακτικά το κάλιο ορού. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προτιμάται η μιδοδρίνη, ένας από του στόματος α1 αδρενεργικός αγωνιστής. Η αρχική δόση είναι συνήθως 5 mg τρεις φορές ημερησίως που μπορεί να αυξηθεί σε δόση 10 mg τρεις φορές ημερησίως. Προς αποφυγή υπέρτασης σε ύπτια θέση η μιδοδρίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται για τουλάχιστον 3-4 ώρες προ του ύπνου. Η αποτελεσματικότητά της μιδοδρίνης στη θεραπεία της σοβαρής ορθοστατικής υπότασης αξιολογήθηκε σε μία μικρή, τυχαιοποι-

ημένη, διπλή-τυφλή μελέτη που ασθενείς με συμπτωματική ορθοστατική υπόταση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μιδοδρίνη σε σταθερή δόση για τρεις μήνες είτε εικονικό φάρμακο³⁶. Οι ασθενείς που έλαβαν μιδοδρίνη παρουσίασαν αύξηση του χρόνου παρ' ολίγον συγκοπής ή εμφάνισης συμπτωμάτων συγκοπής σε δοκιμασία ανακλίσεως 45 λεπτών που πραγματοποιήθηκε μία ώρα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η μιδοδρίνη είναι ένα καλώς ανεκτό φάρμακο με κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες τη ναυτία, κεφαλαλγία, flushing και την κατακράτηση υγρών. Η droxidopa είναι ένα από του στόματος συνθετικό πρόδρομο μόριο της νορεπινεφρίνης που έχει εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), το 2014, για τη θεραπεία της συμπτωματικής νευρογενούς ορθοστατικής υπότασης σε νευροπάθειες του ΑΝΣ συμπεριλαμβανομένης αυτής της hATTR. Σε κλινικές μελέτες το φάρμακο δόθηκε τρεις φορές ημερησίως και χορηγήθηκε σε διαφορετικές δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας από 100 έως 600 mg, με τη μέγιστη δόση να λαμβάνεται το πρωί όταν η συστολική πίεση είναι στα χαμηλότερα επίπεδα³⁷. Ωστόσο η droxidopa δεν έχει πάρει ακόμα έγκριση για χρήση στην Ευρώπη. Όσον αφορά τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως οι διάρροιες, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα φάρμακα όπως η λοπεραμίδη, δεσμευτικά των χολικών οξέων και η οκτρεοτίδη, ενώ για τη δυσκοιλιότητα συστήνεται δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, καθαρτικά και προκινητικά και αντιεμετικά φάρμακα για τη γαστροπάρεση. Υποστηρικτική διαχείριση της επώδυνης περιφερικής νευροπάθειας συμπεριλαμβάνει φάρμακα όπως η πρεγκαμπαλίνη, η γκαμπαπεντίνη και η ντουλοξετίνη. Σε ασθενείς με προχωρημένη πολυνευροπάθεια έμφαση πρέπει να δίνεται και στη φυσιοθεραπεία. Η ορθοστατική υπόταση και άλλα συμπτώματα δυσαντονομίας μπορούν να ελαττωθούν με θεραπείες που στοχεύουν στον έλεγχο της βασικής νόσου και καταστρέφουν τις αμυλοειδογενείς πρωτεΐνες και σταθεροποιούν τις εναποθέσεις αμυλοειδούς στο ΠΝΣ και στο ΑΝΣ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αμυλοείδωση αποτελεί ένα σπάνιο φάσμα νοσημάτων με ποικίλες εκδηλώσεις από διαφορετικά όργανα και συστήματα. Παρά τις προόδους των τελευταίων ετών στην κατανόηση της φύσης, της παθοφυσιολογίας και της προόδου της νόσου, η μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων ακόμα αποτελεί

μεγάλη πρόκληση τόσο για τους γιατρούς όσο και για τους ασθενείς. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για red flag συμπτώματα όπως η επιδεινούμενη πολυνευροπάθεια, ανεξήγητη ορθοστατική υπόταση, σημεία δυσαντονομίας, ηπατομεγαλία, νεφρική ανεπάρκεια, προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ. και πρέπει άμεσα να αποκλείεται η διάγνωση με βιοψία και ανεύρεση αμυλοειδούς με χρώση ερυθρού του congo για την AL αμυλοείδωση, ή ανάλυση γονιδιώματος αν υποπτευθεί hATTR. Καινοτόμες φαρμακευτικές θεραπείες αναπτύσσονται συνεχώς και η πρόωμη διάγνωση οδηγεί σε πρόωμη θεραπεία, καθυστέρηση της προόδου της νόσου με επακόλουθη αύξηση του προσδόκιμου ζωής και καλύτερη ποιότητα ζωής. Σε ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση είναι πολύ σημαντική η υποστηρικτική φροντίδα με φαρμακευτικά και μη μέσα και πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα των ιατρών τους με σκοπό τη βελτίωση

SUMMARY

N. Tsoutsoura, F. Theodorakakou, D. Dragonas, S. Spiliopoulou, K. Rizogiannis, I. Papatiriou, E. Kastritis, E. Manios

Autonomic dysfunction in amyloidosis

Arterial Hypertension 2025; 34: 22-29.

Amyloidosis is a group of rare diseases characterized by the accumulation of misfolded proteins that form amyloid aggregates, leading to progressive organ dysfunction. Systemic amyloidosis can affect various vital organs, with the peripheral nervous system commonly involved in the two most frequent types: immunoglobulin light chain (AL) and transthyretin (ATTR) amyloidosis. Diagnosis requires biopsy-proven amyloid detection using Congo red staining, with abdominal fat aspiration being the least invasive method. Amyloid typing is essential for accurate diagnosis, and methods include immunoelectron microscopy, mass spectrometry, and immunohistochemistry. AL amyloidosis, the most common form of systemic amyloidosis, is caused by an indolent plasma cell or B-cell clone producing amyloidogenic immunoglobulin light chains. Cardiac involvement is the leading factor determining prognosis in AL amyloidosis. Autonomic involvement, often appearing as part of sensorimotor polyneuropathy, affects the cardiovascular, gastrointestinal, and genitourinary systems, with orthostatic hypotension being the most characteristic symptom. Amyloid myopathy, although rare, can be misdiagnosed as inflammatory myopathy. Prompt diagnosis and treatment are crucial in managing amyloidosis-related peripheral and autonomic neuropathy to improve patient outcomes and quality of life.

Key-words: autonomic neuropathy, orthostatic hypotension, AL amyloidosis, ATTR amyloidosis

της ποιότητας ζωής τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020; 27: 217-222.
- Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol* 2019; 39: 578-588.
- Vrana JA, Theis JD, Dasari S, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica* 2014; 99: 1239-47.
- Hage FG. Technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2-2 propanodicarboxylic acid (DPD) in AL cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 1126-1127.
- Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2: 1046-53.
- Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 413-26.
- Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121: 3420-7.
- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* 2021; 289: 268-92.
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *Jama* 2020; 324: 79-89.
- Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 535-40.
- Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol* 2019; 39: 578-88.
- Lamotte G, Sandroni P. Updates on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Autonomic Neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22: 823-37.
- Matsuda M, Gono T, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 604-10.
- Sugiyama A, Asahina M, Takeda Y, et al. Isolated autonomic failure without evident somatic polyneuropathy in AL amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 218-20.
- Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1226-30.
- Berg AM, Anderson JJ, Chipkin SR, et al. Autonomic neuropathy in AL (primary) amyloidosis and its effect on survival. *Amyloid*. 1994; 1: 39-46.
- Dingli D, Tan TS, Kumar SK, et al. Stem cell transplantation in patients with autonomic neuropathy due to primary (AL) amyloidosis. *Neurology* 2010; 74: 913-8.
- Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus

- recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021; 268: 2109-22.
20. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 Suppl 1: S3-s13.
21. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 829-37.
22. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid* 2015; 22: 123-31.
23. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract* 2020; 21: 198.
24. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 Suppl 1: S27-35.
25. Hsu HC, Liao MF, Hsu JL, Lo AL, Kuo HC, Lyu RK, et al. Phenotypic expressions of hereditary Transthyretin Ala97Ser related Amyloidosis (ATTR) in Taiwanese. *BMC Neurol* 2017; 17: 178.
26. Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res* 2019; 29: 33-44.
27. Kaufmann H, Jordan J. The Clinical Autonomic Research journal 2017 and onward. *Clin Auton Res* 2017; 27: 1-2.
28. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020; 27: 217-22.
29. González-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clin Auton Res* 2019; 29: 245-51.
30. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama* 2013; 310: 2658-67.
31. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-92.
32. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22-31.
33. Adams D, González-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21.
34. Jensen CE, Byku M, Hladik GA, et al. Supportive Care and Symptom Management for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis. *Front Oncol* 2022; 12: 907584.
35. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Continuum (Minneapolis)* 2020; 26: 154-77.
36. Smith W, Wan H, Much D, Robinson AG, Martin P. Clinical benefit of midodrine hydrochloride in symptomatic orthostatic hypotension: a phase 4, double-blind, placebo-controlled, randomized, tilt-table study. *Clin Auton Res* 2016; 26: 269-77.
37. González-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the trans-