

Neurologie der Amyloidosen

Dr. med. Rahel Schwotzer

Oberärztin meV, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

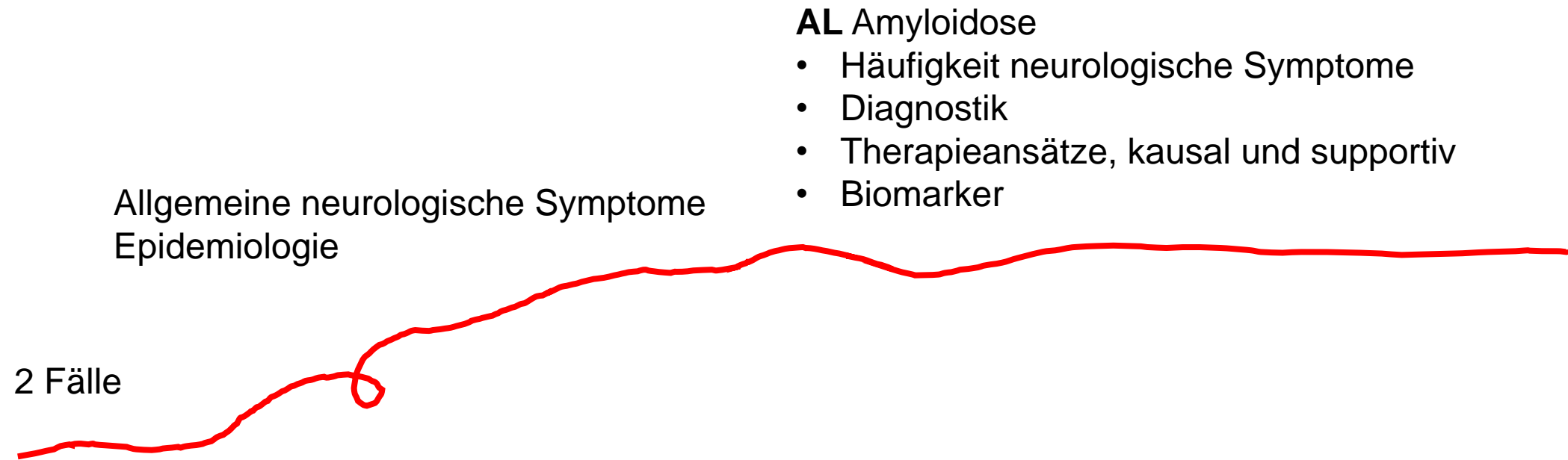
Universitätsspital Zürich, CH

Offenlegung Interessenskonflikte



Ich bin keine Neurologin!

Der rote Faden



Hämatologinnen und Onkologen sind Gatekeeper



'Die Türsteher vom Hamburger Kiez', NDR Reportage 2019

Fall 1: Frau R., 74 Jahre

- 07/ 2022 Makrohämaturie → urologische Abklärung
Biopsie: Nachweis von **Amyloid**, **Typisierung nicht konklusiv**
Gammopathiescreening unauffällig
- 01/ 2023 Bauchfettbiopsie, Amyloidnachweis, **Typisierung nicht konklusiv** (non-AL, non-AA)
- 05/ 2023 Abklärung systemische Amyloidose bei klinischer Verschlechterung
- **Dyspnoe**
- **Gleichgewichtsstörungen, Ameisenlaufen in den Füßen und Beinen**
- **Paradoxe Diarrhoe, Gewichtsverlust**
- 06/ 2023 Koronarangiographie wg Hypokinesie im Herz-MRI, Herzstillstand
IPS-Aufenthalt (ECMO und Impella)
- KHK, Stentanlage RCX
- 08/ 2023 Mutationsanalyse des TTR-Gens: **Nachweis pathogene Mutation p.Cys30Arg**
- 08/ 2023 99m Tc-DPD Szinigraphie: kardiale Anreicherung Perugini Grad 2-3
- Diagnose:** **Hereditäre Transthyretinamyloidose mit gemischtem Phänotyp (kardial und neurologisch)**
- Kardiales Stadium nach Gillmore, Eur Heart J 2018: Stadium II (eGFR < 45 ml/min)
 - PND Score IIIa-b (Berk, JAMA 2013), FAP Score nach Couthino: 2

Fall 2: Frau H., 43 Jahre

| | |
|------------------|---|
| 05/ 2022 | Leistungsintoleranz beim Sport |
| 10/ 2022 | Covid-19 Infekt, schleppende Erholung |
| 03/ 2023 | Husten, dd: post-Covid Gewichtsverlust, a.e. bei Begleitdepression |
| 05/ 2023 | Gewichtsverlust > 10 kg, neu Kribbelparästhesien |
| 08/ 2023 | MGUS LC Kappa (FLC Kappa 350 mg/l) Knochenmark: Infiltration von rund 20% klonalen Plasmazellen Amyloid interstitiell und vaskulär, LC Kappa |
| Diagnose: | Immunglobulin Leichtkettenamyloidose (Kappa) <ul style="list-style-type: none">- Organstaging:- Neurologische Beteiligung (klinisch, ENMG normal)- GI-Beteiligung, dd: Beteiligung des autonomen Nervensystems (Kolo/ Gastro normal) |

Neurologische Symptome bei systemischer Amyloidose

**Längenabhängige symmetrische periphere Neuropathie
= Distale symmetrische Polyneuropathie (DSP)**

Autonomes Nervensystem

Orthostatische Dysregulation
Gastrointestinale Symptome
Neurogene Blase
Erektile Dysfunktion

Fokale Neuropathie

Sensomotorische Polyneuropathie

Small fibre

Large fibre

Karpaltunnelsyndrom, kann Jahre vorausgehen

Brennen, Kribbeln, Nadelstiche,
Taubheit, Therm-Dysästesien

Beinträchtigte Propiozeption,
Lagesinnveränderung, Vibrationssinn

Muskuläre Atrophie, Schwäche

Epidemiologie distale symmetrische Polyneuropathie

Häufigste Polyneuropathie, Prävalenz 7-15% in Bevölkerung \geq 40 Jahre

50% Diabetes mellitus, 40% idiopathisch, **10% übrige Ursachen**

- Toxisch (Medikamente (v.a. Chemotherapie), Alkohol)
- Nutritiv (Vitamin B12 Mangel, u.a.)
- MGUS-assoziiert (**AL-Amyloidose**, POEMS, Anti-MAG-assoziierte Neuropathie)
- chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie = CIDP
- paraneoplastisch
- Hereditär (**Transthyretinamyloidose (ATTRv)**, **Apolipoprotein a1-Amyloidose**, **Gelsolin-Amyloidose**, CMT)
- **Wildtyp-Transthyretinamyloidose (ATTRwt)**

Gregg et al, *Diabetes Care* 2004;27(7):1591–1597; Tesfaye et al, *Diabetes Metab Res Rev*, 27 (2011), pp. 629-638; Kleefeld et al, *Amyloid*. 2022 Jun;29(2):92-101

Ausprägung der neuromuskulären Beteiligung hängt vom Amyloidosetyp ab

Table 1 Neuromuscular Manifestations in Systemic Amyloidosis

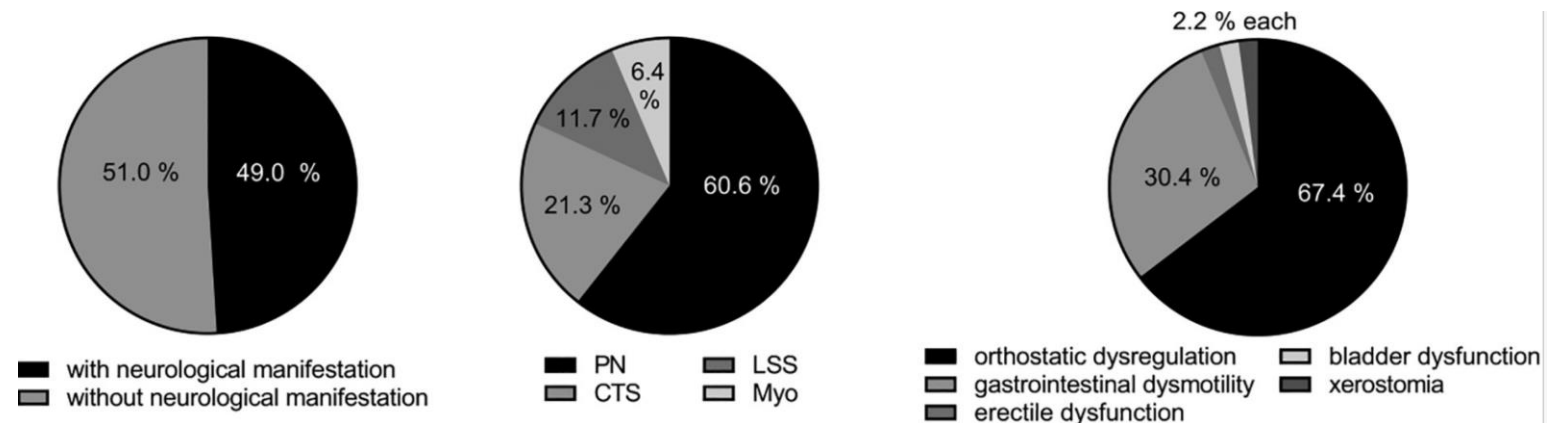
| | Small-Fiber Neuropathy | Autonomic Neuropathy | Large-Fiber Neuropathy | Carpal Tunnel Syndrome | Other Characteristic Findings |
|--------------------------|------------------------|----------------------|---|------------------------|--|
| Acquired | | | | | |
| Amyloid light chain (AL) | +++ Early | +++ | ++ Late | ++ | Macroglossia Periorbital ecchymosis Myopathy (rare, prevalence 1.5%) Multiorgan involvement |
| Wild-type ATTR | —* | —* | ++* | +++ | Cardiomyopathy Lumbar stenosis Biceps tendon rupture Joint arthritis |
| Hereditary hATTR | | | | | |
| • Val30Met — early onset | +++ early | +++ early | ++ late | | Vitreous opacities Almost 100% positive family history |
| • Val30Met — late onset | + | ++ late | ++ early (may be upper limb predominant at onset) | +++ | Frequently sporadic |
| • Val122I | ++ | + | ++ | | Cardiomyopathy Cortical brain infarcts |

N= 94; 78.7% Amyloid in Ligamentum flavum

Neurologie in der AL Amyloidose – vermutlich häufiger als angenommen

Meist retrospektive Daten, kleine Kohorten

- 20 – 37% mit DSP
- 10-15% Karpaltunnelsyndrom
- 7 - 12% Spinalkanalstenose
- 4% Myopathie
- 65% mit DSP zeigen autonome Neuropathie, bei rund 15% ohne DSP



n=155

Youngstein et al, Arthritis Rheumatol. 2017 Oct; 69(10): 2051; Sugiyama et al Amyloid. 2014; 21(3): 218-20. Heimgartner et al, Swiss Medical Weekly, accepted for publication; Duston et al, Arch Internal Med (1989) 149(2):358; Dingli et al, Neurology (2010) 74(11):913-8; Thimm et al, Journal of the Neurological Sciences, Volume 440, 2022, 120341; Rajkumar et al. Am J Med 1998;104(03):232-237

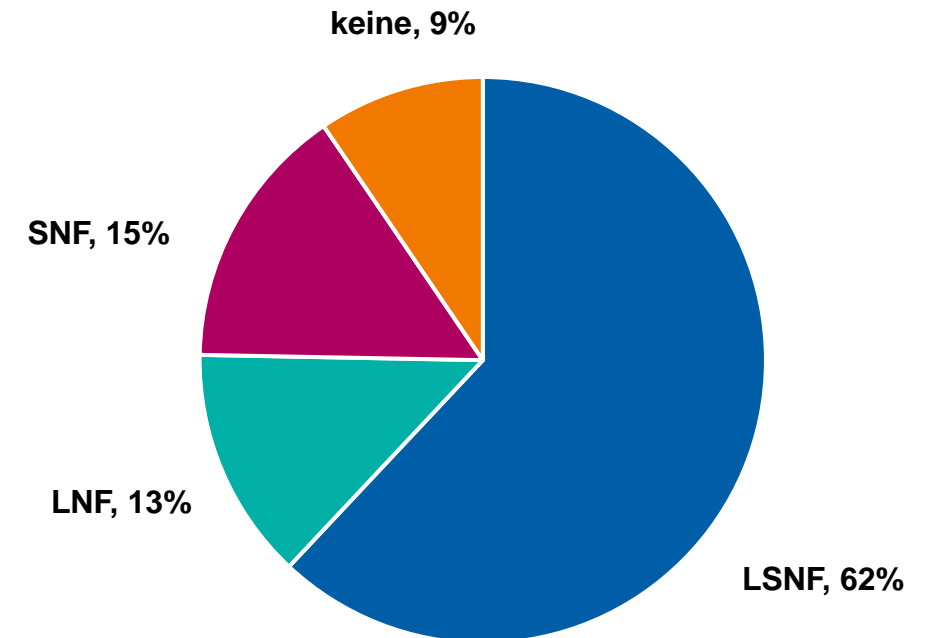
Periphere Nervenbeteiligung in der AL Amyloidose

HP57 : Peripheral nerve involvement in AL Amyloidosis : A long prospective follow up study—C. Bountziouka^a, E. Kastritis^b, M. Schmelz^c, F. Theodorakakou^b, D. Fotiou^b, P. Kokotis^a (^aLaboratory Of Clinical Neurophysiology, First Department Of Neurology, School Of Medicine, National And Kapodistrian University Of Athens, Greece, ^bDepartment Of Clinical Therapeutics, School Of Medicine, National And Kapodistrian University Of Athens, Greece, ^cDepartment Of Anesthesiology, University Of Heidelberg, Germany)

n = 58

Systematisches Work-up

- Neurological Symptom Score
- Neurologic Impairment Score
- Nerve Conduction Study
- Quantitative Sensation Test (QST)
- Hautbiopsie



Hämatologischer Neurostatus

Neurostatus 5'



Diagnostik

Abstimmung mit Neurologen

Fokale Neuropathie

Sensomotorische Polyneuropathie

Small fibre

Large fibre

Autonomes Nervensystem

Schellongtest

Hautbiopsie
Muskelbiopsie
Nervenbiopsie

Neurographie (Medianus)
Bei operativer Versorgung: Biopsie

Sudomotorische Tests

Funktionelle Tests (z.B. NIS)

ENMG (Neuro- und Myographien)

Nervenbiopsie

Stellenwert: mittel

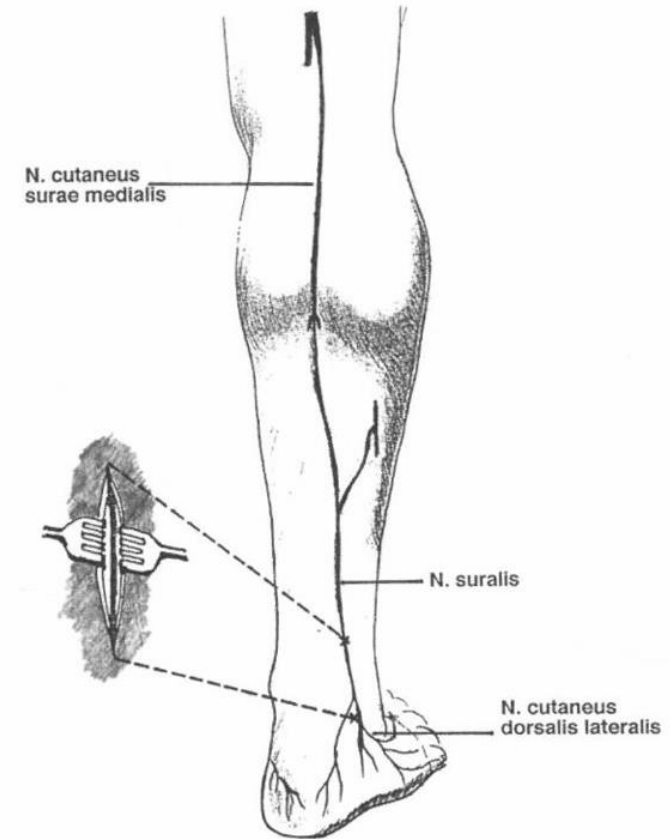
AL → Sensitivität 30 – 100%

ATTRv → Sensitivität ~80% (schlechter für p.Phe64Leu)

Komplikationen: Wundheilungsstörungen, Dysästhesien

Höhere Aussagekraft mit Muskel-Nerven- und/ oder Hautbiopsie

→ *bei unklarer Neuropathie/ Myopathie/ zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen zu diskutieren*



Therapeutische Ansätze

Plasmazell-gerichtete Therapien

Verbesserung der neurologischen Symptome möglich

CAVE

- Bortezomib (Dosis-reduktion)
- Vincristin bei Stammzellmobilisierung
→ Mobilisierung mit G-CSF alleine (ggf. Cyclophosphamid/ Plerixafor)
- Thalidomid > Lenalidomid > Pomalidomid

Supportiv

Analog Behandlung DSP bei Diabetes mellitus

- Antikonvulsiva (Gabapentin/ Pregabalin)
- SNRI (Venlafaxine/ Duloxetine)
- Carbamazepine, Topiramate u.a.

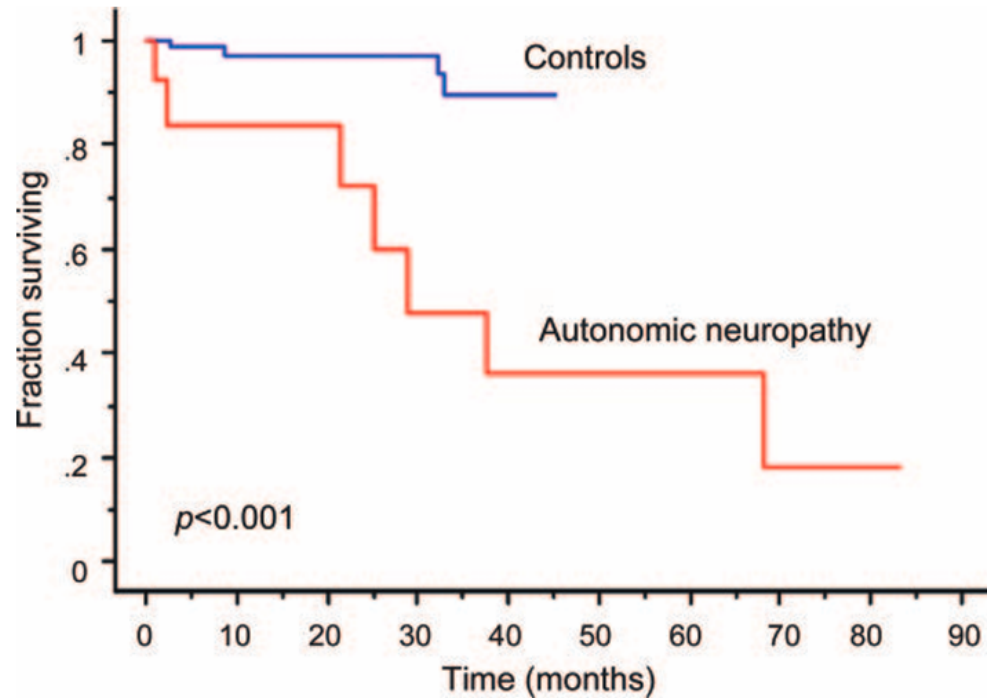
ANS

- Stützstrümpfe
- Symptommethika (Midodrine, Droxidopa)
- Prokinetika (Domperidon u.a.)
- PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil u.a. → CAVE Hypotonie)

Austausch mit Neurologen, ggf. Kardiologen

Autonome Neuropathie ist ein unabhängiger Risikofaktor für AL-Patienten bei HD + ASCT

Figure 2 Overall survival in AL amyloidosis with stem cell transplantation



Case-control Studie

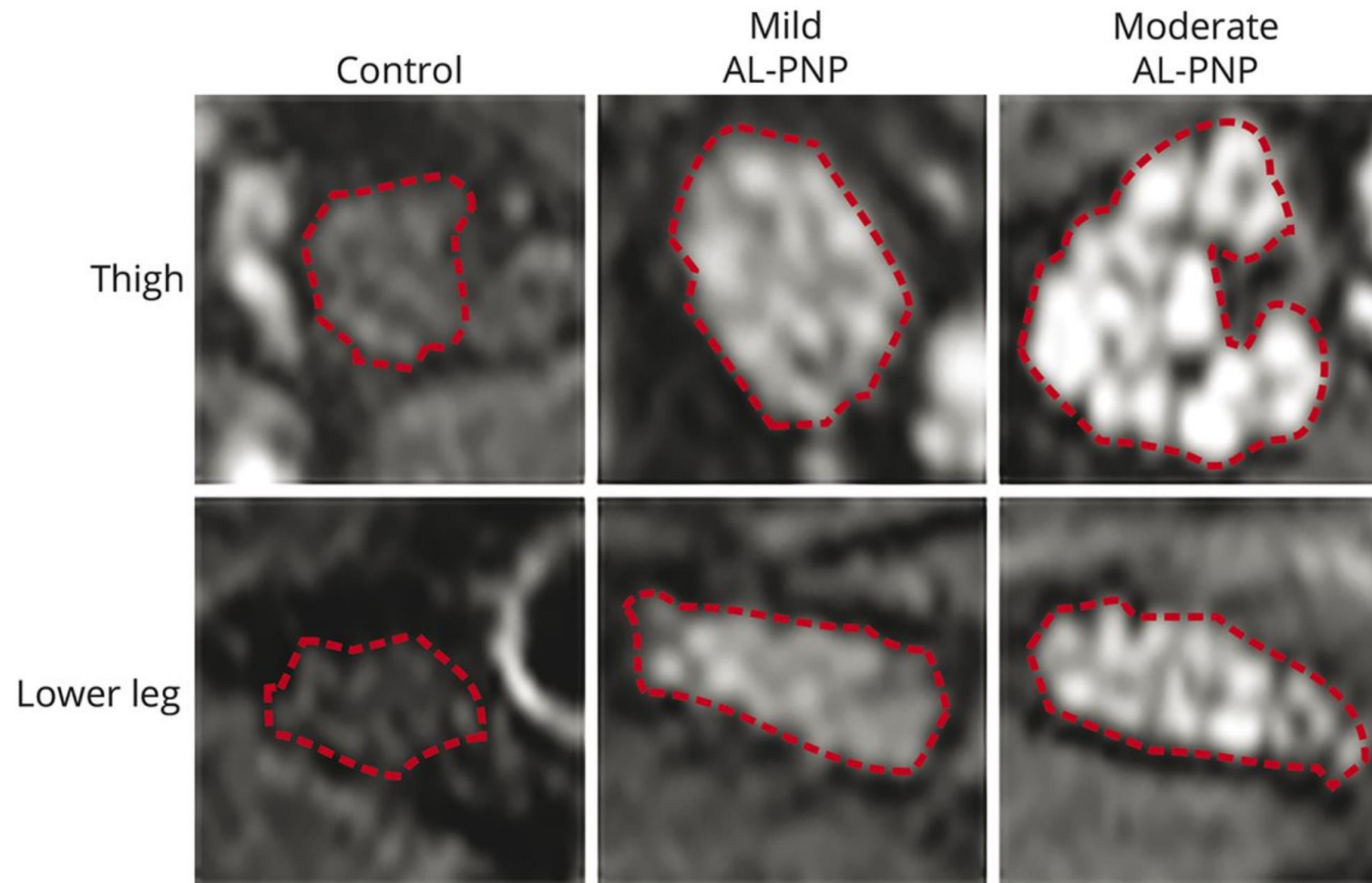
n=13/ 95

V.a. orthostatische Dysregulation und GI Symptome

Komplikationen:

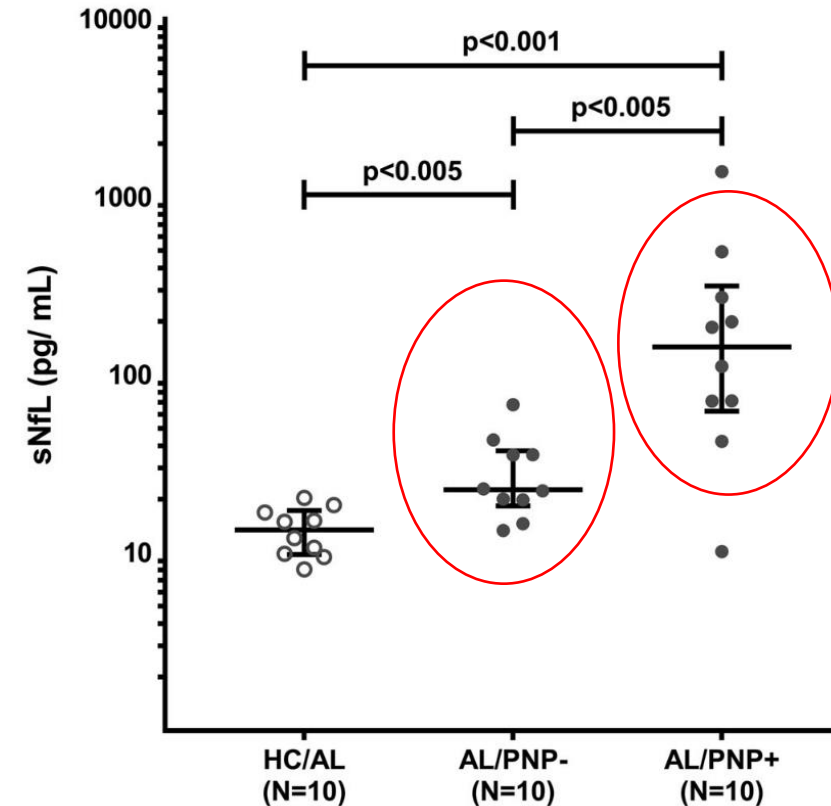
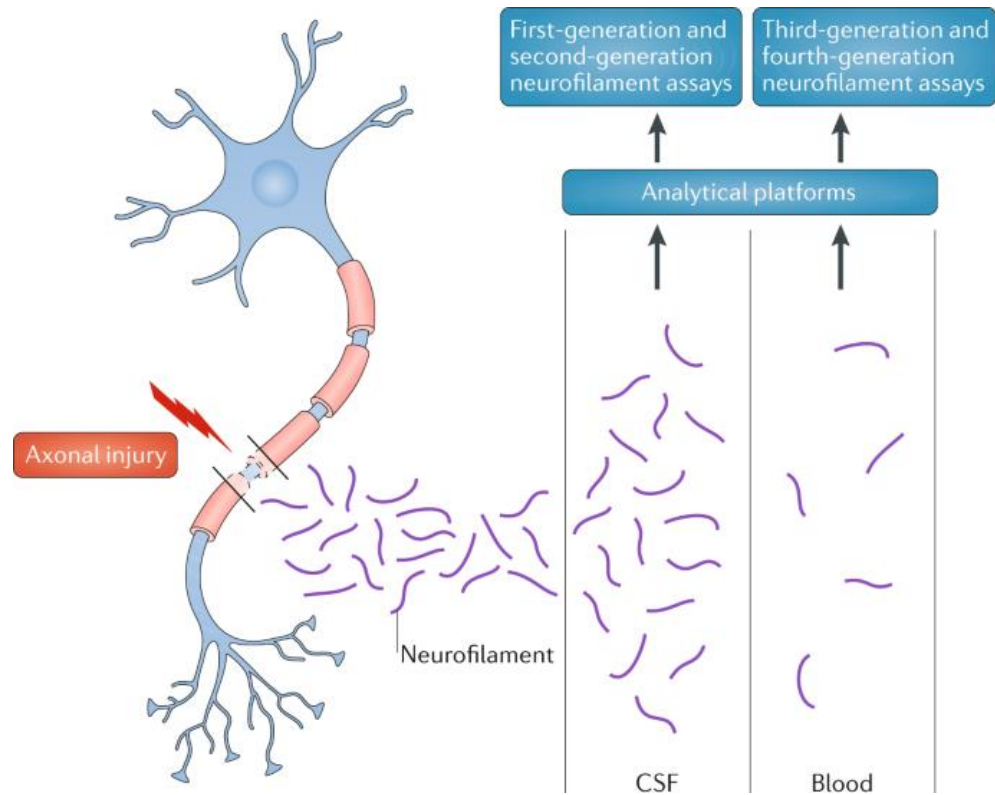
- Vorhofflimmern (n=13)
- SCD (n=5)
- Höhergradige Rhythmusstörung (n=1)

MR-Neurographie als Biomarker für AL-Amyloidose



Kollmer et al, Neurology. 2018 Aug 14;91(7):e625-e634

Neurofilament light chain (sNfl), ein Biomarker für Polyneuropathy



Souvenir aus Hamburg

- Nervenbeteiligung ist häufig
- Symptome überwachen, Therapie adaptieren
- ANS-Beteiligung als unabhängiger Risikofaktor für schlechten Verlauf
- MR-Neurographie und sNfl mögliche Biomarker zur Beurteilung des Therapieansprechens
- Austausch im Behandlungsteam essentiell

