

# Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz

## Principles of amyloidosis classification and nomenclature

Bartosz Puła, Sonia Dębek, Krzysztof Jamroziak

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

*Amyloidozy to heterogenna grupa chorób, których objawy są konsekwencją odkładania się w przestrzeni pozakomórkowej tkanek i narządów włóknkowych białek amyloidowych powstałych wskutek wadliwego składania białek. Ze względu na rzadkość występowania, zróżnicowany obraz kliniczny i ograniczoną wiedzę o patogenezie poszczególnych typów amyloidoz w literaturze medycznej powstało wiele terminów dotyczących tych samych biologicznie jednostek chorobowych. Wraz z lepszym rozumieniem podstaw molekularnych amyloidoz możliwe stało się ujednoczenie ich nazw na podstawie struktury chemicznej prekursorów amyloidu. Zalecane obecnie nazewnictwo włóknkowych białek amyloidowych oraz amyloidoz jest oparte na regularnie aktualizowanej klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Amyloidozy (ISA). Zgodnie z przyjętą przez ISA definicją włóknkowe białko amyloidowe powinno się odkładać w postaci zewnątrzkomórkowych złogów, wybarwiać czerwienią Kongo oraz powodować charakterystyczną dwójłomność w świetle spolaryzowanym. W niniejszej pracy przedstawiono klasyfikację poznanych dotychczas włóknkowych białek amyloidowych oraz związanych z nimi amyloidoz. Powszechne stosowanie ujednoczonego nazewnictwa amyloidoz może być istotnym ułatwieniem zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach naukowych.*

**Słowa kluczowe:** włókienka amyloidowe, amyloidoza, nazewnictwo

**Hematologia 2018; 9, 3: 167–172**

### Abstract

*Amyloidosis is a heterogeneous group of diseases in which symptoms develop due to deposition of amyloid fibril proteins in the extracellular matrix of tissues and organs, as a result of protein misfolding. Because of the rareness, differential clinical manifestations and limited knowledge concerning the pathogenesis of amyloidoses of particular types, multiple medical terms have developed in the professional literature to describe the same disease entity. However, with the increasing understanding of molecular basis of amyloidosis, it has become possible to standardize the terminology according to the structure of their chemical precursors. Currently recommended terminology of amyloid fibril proteins and amyloidosis is based on a regularly updated classification of the International Society of Amyloidosis (ISA). In accordance with the ISA definition, amyloid fibril protein deposits in the extracellular matrix in the form of amyloid, is prone to Congo red staining and characterized by biofringence under polarized light. The current work presents the classification of so far identified amyloid fibril proteins and amyloidoses related to these proteins. General use of standardized amyloidosis terminology may be a significant facilitation in clinical practice, as well as in research.*

**Key words:** amyloid fibrils, amyloidosis, nomenclature

**Hematologia 2018; 9, 3: 167–172**

**Adres do korespondencji:** Krzysztof Jamroziak, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa, tel. 22 34 96 478, faks 22 34 96 334, e-mail: k.m.jamroziak@gmail.com

## Wprowadzenie

Amyloidozy to złożona grupa rzadkich chorób, których objawy są konsekwencją miejscowego lub uogólnionego odkładania w przestrzeni pozakomórkowej tkanek i narządów włóknikowych białek amyloidowych (*amyloid fibril proteins*) powstałych wskutek wadliwego składowania białek [1]. Obraz kliniczny amyloidozy u poszczególnych pacjentów zależy od rodzaju zajętych narządów i stopnia ich uszkodzenia, które z kolei są warunkowane strukturą białka amyloidowego i czasem trwania choroby. Złogi amyloidu składają się ze sztywnych, stabilnych i nierozgałęziających się włókien amyloidowych o długości 10 nm, które barwią się czerwieńią Kongo, dając charakterystyczne zielone, żółte lub pomarańczowe zabarwienie w świetle spolaryzowanym. Białka te formują strukturę przestrzenną beta powodującą typowy obraz dyfrakcyjny promieniowania rentgenowskiego. Powyższe cechy białka amyloidowego są wspólne dla wszystkich amyloidoz i nie pozwalają na identyfikację chemiczną rodzaju prekursorów białkowych, a więc na rozpoznanie molekularnego podłoża choroby. Jest to możliwe dopiero dzięki zastosowaniu metod tak zwanego typowania amyloidu, jak badanie immunohistochemiczne, *western blot* czy spektrometria mas. Zwiększenie czułości oraz specyficzności badania można osiągnąć poprzez mikrodyssekcję laserową złogów amyloidu z tkanki, immunodetekcję złogów w mikroskopii elektronowej czy sekwencjonowanie białka amyloidowego.

Znaczna heterogenność amyloidoz wymaga stosowania precyzyjnej terminologii. Należy zauważyć, że część używanych w warunkach klinicznych i literaturze medycznej nazw amyloidoz (np. amyloidoza pierwotna, wtórna, dziedziczna, rodzinna, starcza) nie jest jednoznaczna biologicznie, co może utrudniać współpracę między klinicystami różnych specjalizacji oraz komplikować sposób przekazywania informacji pacjentom i ich bliskim. Historycznie wprowadzenie tych terminów wynikało z rzadkości występowania poszczególnych typów amyloidozy, zróżnicowanego obrazu klinicznego i niepełnej wiedzy o ich patogenezie.

Coraz lepsze rozumienie podstaw molekularnych poszczególnych typów amyloidoz umożliwiło wprowadzenie ujednoczonego nazewnictwa opartego na strukturze chemicznej prekursorów amyloidu. Nazewnictwo to jest regularnie uaktualniane w wytycznych Międzynarodowego Towarzystwa Amyloidozy (ISA, *International Society of*

*Amyloidosis*). Podstawą do umieszczenia białka amyloidowego na liście włóknikowych białek amyloidowych ISA (*International Society of Amyloidosis Nomenclature List*) jest wyłącznie jego pełna, opublikowana w recenzowanym czasopiśmie naukowym charakterystyka chemiczna [1]. Lista ta, po ostatniej aktualizacji dokonanej w 2016 roku, obejmuje łącznie 36 takich białek (tab. 1) [1]. Znajdują się na niej wyłącznie białka tworzące złogi amyloidu zewnątrzkomórkowo oraz takie, których potencjał amyloidogenny potwierdzono *in vivo*. Na liście nie umieszczono białek amyloidopodobnych formujących agregaty wewnątrzkomórkowe (m.in. ciała Lewy'ego — agregaty alfa-synukleiny; ciała Huntingtona — agregaty poliglutaminowej formy huntingtyny; ciała Hirano — agregaty aktyny oraz jej kompleksów z innymi białkami; ciała Collinsa — agregaty neuroserpiny), które odgrywają rolę przede wszystkim w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych [1].

## Nazewnictwo włóknikowych białek amyloidowych

Zgodnie z przyjętymi zasadami nazwa każdego włóknikowego białka amyloidowego jest zbudowana z dwóch członów — początkowej litery „A” (od *'amyloid'*) oraz przyrostka pochodzącego od nazwy białka prekursorowego lub macierzystego (tab. 1). Przykładowo włóknikowe białko amyloidowe powstałe z lekkich łańcuchów immunoglobulinowych określa się jako białko amyloidowe AL (od *'amyloid light chain'*). Z tego względu chorobę, w przebiegu której dochodzi do odkładania białka AL, określa się mianem amyloidozy AL (szerzej omówiona w artykule Jamroziaka i wsp. [2]). Podobnie w przypadku białka prekursorowego, którym jest transtyretyna (TTR), amyloid określa się jako ATTR, a chorobę nazywa się amyloidozą ATTR (szerzej omówiona w artykule Grzybowski i wsp. [3]). Dodatkowo w przypadku amyloidoz dziedzicznych, na przykład ATTRm, warianty mutacyjne poszczególnych białek amyloidowych powinny być nazywane zgodnie z występującą w nich zmianą aminokwasową (substytucją lub delecją), czyli ATTRV30M lub ALys156T (tab. 1). W przypadku raportowania wariantów poszczególnych włóknikowych białek amyloidowych powinno się podawać zmianę sekwencji w odniesieniu do odpowiedniej sekwencji referencyjnej — nukleotydomowej, jeżeli została poznana, lub aminokwasowej. Do określania zmiany struktury aminokwasowej zaleca się używanie jednoliterowych skrótów nazw aminokwasów [1, 4–6].

**Tabela 1.** Ludzkie włóknikowe białka amyloidowe i ich prekursorzy (zmodyfikowano na podstawie [1])**Table 1.** Amyloid fibril proteins and their precursors in humans (modified according to [1])

Białko włóknikowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Zajęte narządy
AL	Immunoglobulinowy łańcuch lekki	S, L	N, D	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
AH	Immunoglobulinowy łańcuch ciężki	S, L	N	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
AA	(Apo)surowiczy amyloid A	S	N	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
ATTR	Transtyretyna, typ dziki	S	N	Głównie serce u mężczyzn, więzadła, ścięgna
	Transtyretyna, warianty	S	D	OUN, AUN, serce, oczy, opony mózgowo-rdzeniowe
Ab2M	Beta <sub>2</sub> -mikroglobulina, typ dziki	S	N	Układ mięśniowo-szkieletowy
	Beta <sub>2</sub> -mikroglobulina, warianty	S	D	AUN
AApoAI	Apolipoproteina AI, warianty	S	D	Serce, wątroba, nerki, OUN, jądra, krtań (warianty C-końcowe), skóra
AApoAII	Apolipoproteina AII, warianty	S	D	Nerki
AApoAIV	Apolipoproteina AIV, typ dziki	S	N	Rdzeń nerki i/lub postać uogólniona
AApoCII	Apolipoproteina CII, warianty	S	D	Nerki
AApoCIII	Apolipoproteina CIII, warianty	S	D	Nerki
AGel	Gelsolina, warianty	S	D	OUN, rogówka
ALys	Lizozym, warianty	S	D	Nerki
ALECT2	Czynnik chemotaktyczny leukocytów 2 ( <i>leukocyte chemotactic factor 2</i> )	S	N	Głównie nerki
AFib	Fibrinogen $\alpha$ , warianty	S	D	Głównie nerki
ACys	Cystatyna C, warianty	S	D	OUN, skóra
ABri	ABriPP, warianty	S	D	CUN
ADan*	ADanPP, warianty	L	D	CUN
Ab	Białko prekursorowe A $\beta$ , typ dziki	L L	N	CUN
	Białko prekursorowe A $\beta$ , warianty	L	D	CUN
AaSyn	Alfa-synukleina	L	N	CUN
ATau	Tau	L	N	CUN
APrP	Białko prionowe, typ dziki	L	N	Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD, <i>Creutzfeldt-Jakob disease</i> ), śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI, <i>fatal familial insomnia</i> )
	Białko prionowe, warianty	L	D	CJD, FFI, choroba Gerstmana, Strausslera i Scheinkera ( <i>GSS syndrome</i> )
	Białko prionowe wariant	S	D	OUN
ACal	(Pro)kalcytonina	L	N	Nowotwory z komórek C tarczycy
AIAPP	Amyloidowy polipeptyd wyspowy ( <i>islet amyloid polypeptide</i> )**	L	N	Wyspy Langerhansa, <i>insulinoma</i>

→

Tabela 1. (kont.). Ludzkie włóknikowe białka amyloidowe i ich prekursorzy (zmodyfikowano na podstawie [1])

Table 1. (cont). Amyloid fibril proteins and their precursors in humans (modified according to [1])

Białko włóknikowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Zajęte narządy
AANF	Przedsiolkowy czynnik natriuretyczny ( <i>atrial natriuretic factor</i> )	L	N	Przedsiolki serca
APro	Prolaktyna	L	N	Guzy <i>prolactinoma</i> , starzejąca się przysadka
Alns	Insulina	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłuć
ASPC***	Surfaktant	L	N	Płuca
AGal7	Galektyna 7	L	N	Skóra
ACor	Korneodesmozyna	L	N	Nabłonek rogowaciejący, mieszki włosowe
AMed	Laktadheryna	L	N	Błona środkowa starzejącej się aorty
AKer	Keratoepitelina	L	N, D	Rogówka
ALac	Latkoferyna	L	N	Rogówka
AOAAP	Odontogenetyczne białko związane z ameloblastami ( <i>odontogenic ameloblast-associated protein</i> )	L	N	Guza wywodzące się z odontocytów
ASem1	Semenogelina 1	L	N	Pęcherzyki nasienne
AEnf	Enfurwityd	L	N	Jatrogenne

\*ADan jest produktem tego samego genu, co ABri; \*\*nazywany również amyliną; \*\*\*niepotwierdzony w analizie sekwencji aminokwasów; S — *systemic*; L — *local*; CUN — centralny układ nerwowy, OUN — obwodowy układ nerwowy; AUN — autonomiczny układ nerwowy

## Nazewnictwo amyloidoz

Nazwa danej amyloidozy wywodzi się od nazwy włóknikowego białka amyloidowego, które prowadzi do powstania zespołu objawów. Na przykład nazwa amyloidozy AA (dawniej nazywanej amyloidozą wtórną), rozwijającej się w przebiegu przewlekłych procesów zapalnych na tle infekcyjnym lub autoimmunizacyjnym, pochodzi od jednego z białek ostrej fazy — białka surowiczego amyloidu A (SAA, *serum amyloid A*), które jest prekursorem złogów amyloidu w tej chorobie. W przypadku amyloidoz transtyretynowych, w których prekursorem amyloidu jest TTR, wyróżnia się dwa typy choroby. W pierwszym z nich, dawniej nazywanym amyloidozą starczą (SSA, *senile systemic amyloidosis*), prekursorem amyloidu jest prawidłowe białko TTR, a więc chorobę określa się jako amyloidozę ATTR typu dzikiego (*wild-type*), w skrócie amyloidozę ATTRwt. Drugą, dziedziczną postać choroby powoduje mutacja genu *TTR*. Zbiorczo tę postać amyloidozy określa się skrótem ATTRm (od *mutated*). Dodatkowo w odniesieniu do chorych z określonym typem mutacji *TTR* zaleca się stosowanie precyzyjnej nazwy definiującej zmianę struktury aminokwasowej. Dla

przykładu najczęstszy typ ATTRm powinien zostać określony jako ATTRV30M.

Warto również zwrócić uwagę, że czasami wymiennie stosowane pojęcia amyloidozy dziedzicznej (*hereditary amyloidosis*) oraz amyloidozy rodzinnej (*familial amyloidosis*) nie są tożsame. W obu przypadkach choroba ma podłoże genetyczne, najczęściej związane z pojedynczą mutacją genową, jednak termin „amyloidoza dziedziczna” powinien być stosowany tylko w sytuacji, gdy patogenna mutacja jest zlokalizowana bezpośrednio w genie kodującym włóknikowe białko amyloidowe. Przykładem amyloidozy dziedzicznej jest więc amyloidoza ATTRm. Natomiast termin „amyloidoza rodzinna” dotyczy sytuacji, w której patogenna mutacja występuje w genie innym niż gen kodujący prekursorowe lub macierzyste włóknikowe białko amyloidowe. Przykładem takiego stanu są niektóre postaci rodzinne amyloidoz AA występujące między innymi u chorych na rodzinną postać gorączki śródziemnomorskiej [7].

Ponadto w literaturze oraz praktyce klinicznej spotyka się wiele nazw jednostek chorobowych lub zespołów związanych z odkładaniem włóknikowych białek amyloidowych, które powstały, zanim dokonano prawidłowej charakteryzacji chemicznej



złogów amyloidu. Nazwy te często odnoszą się do dominujących objawów klinicznych z narządów zajętych przez złogi amyloidu, w szczególności układu nerwowego lub serca. Przykładowo dziedziczna amyloidoza ATTR jest opisywana w literaturze jako rodzinna polineuropatia amyloidowa typu I lub typu II (*familial amyloid polyneuropathy type I or type II*), rodzinna kardiomiopatia amyloidowa (*familial amyloid cardiomyopathy*), amyloidoza opon mózgowo-rdzeniowych (*leptomeningeal amyloidosis*) oraz rodzinna amyloidoza oczu i opon mózgowo-rdzeniowych (FOLMA, *familial oculoleptomeningeal amyloidosis*). Obecnie zaleca się zaprzestanie używania powyższych nazw, a zespół objawów powinien być nazwany od wywołującego go białka. Nazwa SSA również nie powinna być stosowana, jako że jest zespołem chorobowym wywołanym przez odkładanie się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej ATTR typu dzikiego. W związku z powyższym odpowiednią i zalecaną nazwą jest amyloidoza typu dzikiego ATTR (ATTRwt) [1, 8, 9]. Wyjątkiem pozostaje termin rodzinna polineuropatia amyloidowa (FAP, *familial amyloid polyneuropathy*) ze względu na powszechne stosowanie tego terminu w literaturze neurologicznej. Zaleca się jednak, by jej nazwę podawano zawsze w połączeniu z ATTR (ATTR–FAP) [1].

Jatrogena amyloidoza ATTR odnosi się do sytuacji, w której biorcy wątroby przeszczepiono narząd od dawcy z dziedziczną amyloidozą ATTR. W literaturze opisano, jak dotąd, kilka przypadków rozwoju amyloidozy ATTR u biorców, u których wcześniej nie dowiedziano występowania amyloidozy ATTR [10].

Określanie amyloidozy AL jako amyloidozy pierwotnej lub wtórnej do szpiczaka plazmocytozy (PCM, *plasma cell myeloma*) oraz amyloidozy AA jako amyloidozy wtórnej jest niejednoznaczne i nie zaleca się dalszego stosowania tych nazw. Choroby te powinny być wyodrębnione jako osobne jednostki nozologiczne. W przypadku wystąpienia obu chorób można dokonać takiego rozpoznania, jak PCM z towarzyszącą amyloidozą AL.

W amyloidozie układowej źródło amyloidu jest oddalone od miejsca składowania, a białka włóknkowe są transportowane do miejsc docelowych przez układ krążenia [11]. Ten rodzaj choroby dotyczy na przykład sytuacji, w której przeciwciała monoklonalne powstające w szpiku kostnym czy TTR syntetyzowana w wątrobie odkładają się w sercu.

Amyloidoza zlokalizowana występuje wtedy, gdy białko włóknkowe jest wytwarzane i odkładane w tym samym miejscu. Powoduje ją głównie amyloid AL wydzielany przez plazmocyty osadzone w uszkodzonych tkankach. Choroba nie wywołuje

objawów ogólnych, ale częste są jej miejscowe nawroty, co odróżnia ją od amyloidozy układowej. By stwierdzić, czy amyloidoza należy do tego typu, trzeba wykluczyć zajęcie innych narządów, obecność innych chorób związanych z wytwarzaniem amyloidu, na przykład PCM czy przewlekłych zapaleń, i określić rodzaj białka włóknkowego [9]. Podział znanych białek włóknkowych na powodujące amyloidozy zlokalizowane i układowe uwzględniono w tabeli 1.

## Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawiono klasyfikację poznanych dotychczas włóknkowych białek amyloidowych oraz związanych z nimi amyloidoz. Zasady te wynikają z konieczności typowania amyloidu, czyli określenia rodzaju białka, które jest prekursorem amyloidu u danego chorego. Należy podkreślić, że w wielu przypadkach brak potwierdzenia budowy chemicznej amyloidu może prowadzić do błędów terapeutycznych. Na przykład amyloidoza AL oraz amyloidoza ATTR są trudne do różnicowania w przypadku izolowanego zajęcia mięśnia sercowego ze względu na porównywalną manifestację kliniczną, jednak właściwa charakteryzacja chemiczna złogów amyloidu pozwala odpowiednio wybrać terapię (porównane przez Grzybowski i wsp. [3]). Powszechne stosowanie ujednoliconego i precyzyjnego nazewnictwa amyloidoz może być istotnym ułatwieniem zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach naukowych.

## Piśmiennictwo

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016; 23(4): 209–213, doi: [10.1080/13506129.2016.1257986](https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986), indexed in Pubmed: 27884064.
2. Jamroziak K, Milani P, Puła B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia*. 2018; 9(3): 181–195, doi: [10.5603/Hem.2018.0024](https://doi.org/10.5603/Hem.2018.0024).
3. Grzybowski J, Szczygieł JA, Gawor M, et al. Amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin z punktu widzenia kardiologa. *Hematologia*. 2018; 9(3): 222–238, doi: [10.5603/Hem.2018.0029](https://doi.org/10.5603/Hem.2018.0029).
4. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature and symbolism for amino acids and peptides. Recommendations 1983. *Biochemical J*. 1984; 219(2): 345–373, doi: [10.1042/bj2190345](https://doi.org/10.1042/bj2190345).
5. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature and symbolism for amino acids and peptides. Recommendations 1983. *Eur J Biochem*. 1984; 138(1): 9–37, indexed in Pubmed: 6692818.
6. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016; 37(6): 564–569, doi: [10.1002/humu.22981](https://doi.org/10.1002/humu.22981), indexed in Pubmed: 26931183.
7. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder.

- Eur J Clin Invest. 2013; 43(12): 1314–1327, doi: [10.1111/eci.12170](https://doi.org/10.1111/eci.12170), indexed in Pubmed: [24117178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117178/).
8. Pitkanen P, Westermark P, Cornwell GG. 3rd. Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol.* 1984; 117(3): 391–399.
  9. Westermark P, Sletten K, Johansson B, et al. Fibrilinsenile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(7): 2843–2845, indexed in Pubmed: [2320592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2320592/).
  10. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med.* 2005; 352(22): 2356, doi: [10.1056/NEJM200506023522219](https://doi.org/10.1056/NEJM200506023522219), indexed in Pubmed: [15930432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930432/).
  11. Deng J, Chen Q, Ji P, et al. Oral amyloidosis: A strategy to differentiate systemic amyloidosis involving the oral cavity and localized amyloidosis. *Oral Dis.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/odi.12870](https://doi.org/10.1111/odi.12870), indexed in Pubmed: [29667278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667278/).