

Abstract

Purpose

Transthyretin amyloidoses are the most common form of amyloidosis. Two different types of transthyretin amyloidosis are described, one is rare, familial, its precursor is the mutated transthyretin, this type is called transthyretin amyloid, the other is more common, its precursor is wild transthyretin, this second type is called senile amyloid. The review describes the molecular, clinical and evolutive features of both types.

Current knowledge and key points

Transthyretin is a naturally beta-pleated protein. Reported mutations increase its proteolysis resistance and its ability to form amyloid deposits. While transthyretin amyloid is clinically aggressive (neuropathy, cardiomyopathy, nephropathy, and vitreous deposits), senile amyloid is slightly symptomatic (rarely congestive heart failure). The differential diagnosis is essentially based on molecular biology.

Future prospects and projects

Liver transplantation is an effective treatment of transthyretin amyloid because it switches the mutated protein synthesis to the wild protein synthesis. Liver transplantation is sometimes associated with cardiac or kidney transplantation depending of the clinical presentation. Concerning a specific treatment, P component analogues are developed for inhibiting amyloid deposits formation. Tetrameric transthyretin structure stabilisers are in development.

Résumé

Propos

Les amyloses à transthyrétine sont les plus fréquentes des amyloses. Il existe deux formes d'amylose à transthyrétine, une forme rare, familiale, le précurseur en est la transthyrétine mutée, elle est classiquement dénommée l'amylose à transthyrétine, et une forme plus commune où le précurseur est la transthyrétine non-mutée, il s'agit de l'amylose sénile. La mise au point expose les caractéristiques moléculaires, cliniques et évolutives des deux formes d'amylose.

Actualités et points forts

La transthyrétine est une protéine naturellement bêta-plissée, les mutations accentuent sa résistance à la protéolyse et sa propension à former des dépôts amyloïdes. Alors que l'amylose à transthyrétine est agressive sur le plan clinique (neuropathie, cardiomyopathie, néphropathie, dépôts vitreux), l'amylose sénile est peu symptomatique (insuffisance cardiaque congestive rare). Le diagnostic différentiel entre les deux formes s'appuie essentiellement sur la biologie moléculaire avec identification de la mutation responsable de l'amylose à transthyrétine héréditaire.

Perspectives et projets

Le traitement actuel de l'amylose à transthyrétine fait appel à la transplantation hépatique qui permet de supprimer la synthèse de la transthyrétine mutée au profit d'une transthyrétine non mutée. La transplantation hépatique est parfois associée à la transplantation cardiaque ou rénale en fonction de la présentation clinique. Sur le plan thérapeutique spécifique, des analogues du composant P sont en cours de développement, leur fonction principale résiderait dans l'inhibition de la formation des dépôts amyloïdes. Des stabilisateurs de la structure tétramérique de la transthyrétine sont actuellement à l'étude.