

# Familiárna amyloidná polyneuropatia

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR-FAP) je závažná hereditárna neuropatia spôsobená abnormným proteínom transtyretínom transformujúcim sa v amyloid, ktorý sa ukladá do periférnych nervov. TTR-FAP je senzitivná, motorická a autonómna polyneuropatia, u niektorých pacientov je prítomná aj kardiomyopatia. TTR-FAP je progresívna, zneschopňujúca a život ohrozujúca polyneuropatia, preto je potrebné čo najskôr určiť správnu diagnózu. Významné je vyhľadávať de novo TTR-FAP medzi pacientmi so sporadickými idiopatickými progresívnymi polyneuropatiami. Najmä pri vzniku vo vyššom veku sa môže TTR-FAP fenotypicky manifestovať pestrým klinickým spektrom imitujúcim široké spektrum polyneuropatií. Preto sa sporadická forma TTR-FAP označuje aj ako chameleon-like neuropathy. Biopsia slinnej žľazy a biopsia nervu môžu špecificky identifikovať depozitá amyloidu, ale nie sú dostatočne senzitivné. Diagnózu FAP definitívne potvrdzuje DNA dôkaz mutácie transtyretínového génu. V súčasnosti je známych 113 TTR mutácií spôsobujúcich TTR-FAP. Najčastejšou mutáciou je Val30Met (> 60%), u slovenských pacientov bola zistená vzácna mutácia Val71Ala. Neličené ochorenie má progredujúci vývoj a končí sa úmrtím približne po 10 rokoch od manifestácie prvých príznakov. Mutantná forma transtyretínu je produkovaná v pečeni, preto sa v 90. rokoch 20. storočia začali realizovať transplantácie pečene s cieľom eliminovať abnormný transtyretín a zastaviť progresiu ochorenia. Transplantácia pečene bola donedávna jedinou dostupnou liečbou, ale zaťažená významnou morbiditou a mortalitou. Tafamidis je prvý farmakologický preparát, ktorý sa selektívne viaže na transtyretín a zabraňuje jeho transformácii na amyloid. Tafamidis má signifikantne priaznivý účinok na ochorenie a je dobre tolerovaný. Európska lieková agentúra ho v roku 2011 odporučila na liečbu pacientov s TTR-FAP vo včasnom štádiu ochorenia.

**Kľúčové slová:** familiárna amyloidná polyneuropatia, transtyretín, mutácie TTR génu, de novo TTR-FAP, DNA diagnostika, transplantácia pečene, tafamidis.

## Familial amyloid polyneuropathy

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is a severe hereditary neuropathy due to deposition of mutant protein transthyretin (TTR) as amyloid. TTR-FAP is primarily characterized by sensory, motor and autonomic neuropathy and/or cardiomyopathy. As TTR-FAP is a progressive, disabling and life-threatening polyneuropathy, it is important to secure an accurate diagnosis as soon as possible. It is important to suspect de novo TTR-FAP among patients with idiopathic progressive peripheral neuropathies. Especially in elderly TTR-FAP should be considered as a chameleon-like-neuropathy mimicking a large spectrum of peripheral neuropathies. Laboratory tests (e.g. salivatory gland biopsy, nerve biopsy) are specific to identify amyloid deposits, but not enough sensitive. TTR gene sequencing is the most sensitive diagnostic method. 113 mutations in the TTR gene are known to promote the amyloid process. TTR Val30Met is the most frequent mutation (> 60%), the Slovak patients have a rare mutation Val71Ala. If untreated the disease has an inexorable progressive course and death occurs 10 years of symptoms onset. Because the mutant form of TTR is produced mainly in the liver, orthotopic liver transplantation was initiated in 1990 in order to halt the progression of the disease. Liver transplantation was, until recently, the only available treatment but is associated with significant morbidity and mortality. Tafamidis is the first drug that selectively binds to transthyretin preventing its dissociation into amyloid. Tafamidis was shown to delay disease progression and was well tolerated. In november 2011 was tafamidis approved in Europe to treat neuropathy in stage 1 TTR-FAP patients.

**Key words:** familial amyloid polyneuropathy, transthyretin, TTR gene mutations, de novo TTR-FAP, DNA diagnosis, liver transplantation, tafamidis.

Neurol. prax 2013; 14(6): 296–300

## Zoznam skratiek

CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia

FAP – familiárna amyloidná polyneuropatia

THAOS – Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey

TTR – transtyretín

TTR-FAP – transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia

## Úvod

Familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP) je závažná hereditárna polyneuropatia s autozómovo dominantným typom dedičnosti a vzácnym

výskytom. Označuje sa aj ako transtyretínová amyloidná polyneuropatia, lebo v jej patogenéze hrá významnú úlohu abnormný proteín transtyretín (TTR). FAP vzniká v dospelom veku, má chronicko-progredientný vývoj a neliečená fatálnu prognózu. V posledných rokoch sa docielili významné pokroky v diagnostike a liečbe FAP, ktoré výrazne ovplyvnili prognózu pacientov. Cieľom práce je poukázať na najnovšie poznatky o patogenéze, klinickom obraze a na aktuálne trendy v diagnostike a liečbe FAP.

## Genetika a patogenéza

Transtyretínová FAP je ochorenie s autozómovo dominantnou dedičnosťou s variabilnou

penetranciou. Ochorenie prvýkrát opísal v roku 1952 Andrade v Portugalsku (Andrade, 1952). FAP spôsobuje abnormný proteín transtyretín, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. TTR sa transformuje v amyloid, ktorý sa ukladá do periférnych nervov a spôsobuje ich postupnú deštrukciu. Klinicky sa FAP prejavuje ako ťažká progredujúca motorická, senzitivná a autonómna polyneuropatia. TTR je 56kDa homotetramerický proteín tvorený 4 polypeptidmi, 127 aminokyselinami. Syntetizovaný je v pečeni, cirkuluje v krvi a CSF a uplatňuje sa ako transportér pre tyroxín a retinol. Transtyretínový gén je lokalizovaný na 18 chromozóme (18q11.2–12), obsahuje 4 exóny.

**Tabuľka 1.** FAP – funkčné vývojové štádiá

- 0 – žiadne subjektívne ťažkosti, normálny neurologický nález, presymptomatickí pacienti
- I – len senzitivne iritačné a zánikové ťažkosti, kondukčné štúdie – lézia senzitivných vlákien
- II – prítomné aj motorické ťažkosti, chôdza ešte bez väčších problémov, bez opory
- IIIa – chôdza s jednou palicou alebo s francúzskou barlou
- IIIb – chôdza s dvomi francúzskymi barlami
- IV – imobilita, pripútaný na lôžko, kachexia

**Tabuľka 2.** Klinické príznaky suspektné z diagnózy transtyretínovej FAP

- rodinná anamnéza polyneuropatie, najmä ak je asociovaná s kardiomyopatiou
- neuropatická bolesť alebo progredujúce senzitivne poruchy nejasnej etiológie
- syndróm karpálneho tunela bez zjavnej etiológie, najmä ak je obojstranný
- poruchy gastrointestinálnej motility a vegetatívne nervové príznaky nejasnej etiológie
- kardiálne ochorenie s hypertrofiou komôr bez prítomnosti arteriálnej hypertenzie
- pokročilý atrio-ventrikulárny blok, najmä ak je spojený s hypertrofiou myokardu
- opacita v sklovci

Doteraz bolo identifikovaných 113 amyloidogénnych bodových mutácií, ktoré sú zodpovedné za konformačnú zmenu a destabilizáciu tetraméru transtyretínu do monomérov a následne do amyloidných formácií (Ando et al., 2013; Coelho et al., 2013; Planté-Bordeneuve et al., 2013). Najčastejšou substitúciou je TTR Val30Met, ktorá je podmienená zámenou guanínu na cytozín v exóne 2. Tento variant bol zistený predovšetkým v Portugalsku, Brazílii a vo Švédsku. V ostatných regiónoch, predovšetkým v Japonsku, vo Francúzsku a v Taliansku bolo identifikovaných viac ako 30 rozdielnych variantov TTR (Adams et al., 2012; Ando et al., 2013; Coelho et al., 2013; Kato-Motozaki et al., 2008). U pacientov na Slovensku sa vyskytuje vzácna mutácia Val71Ala, v ktorej 71. aminokyselina valín je nahradená alanínom (Špalek et al., 2012; Špalek a Urminská, 2013). Okrem Slovenska bola táto mutácia opísaná len vo Francúzsku a v Španielsku.

TTR-FAP má autozómovo dominantný typ dedičnosti s variabilnou klinickou penetráciou. Nosiči mutácií majú cirkulujúci variant abnormalného transtyretínu od svojho fetálneho obdobia, ale až do dospelosti bez vytvárania amyloidných depozícií a bez symptomatického ochorenia. Preto sa predpokladá, že vývoj FAP je pravdepodobne spojený s biochemickými faktormi starnutia (Ando et al., 2013).

Okrem familiárnej amyloidnej polyneuropatie s výskytom postihnutých jedincov vo viacerých generáciách sa vyskytujú aj sporadické formy transtyretínovej FAP podmienené de novo mutáciami (Adams, 2013; Coelho et al., 2013).

**Klinický obraz****Prevalencia FAP**

Ide o ochorenie so vzácnym výskytom, jeho prevalencia nie je presne známa. V Európe je prevalencia FAP odhadovaná na menej ako jeden prípad na 100 000 populácie (Ando et al., 2013) a v Japonsku je podľa nedávnej štúdie približne 1 prípad na 1 milión obyvateľstva (Kato-Motozaki et al., 2011). Ochorenie sa relatívne najviac vyskytuje v Portugalsku, Švédsku a v Brazílii. Najväčší cluster ochorenia spôsobený mutáciou Val30Met sa vyskytuje v severnom Portugalsku (Póvoa de Varzim a Vila de Conde), kde je výskyt jedného prípadu FAP na 538 jedincov (Conceicao a De Carvalho, 2007). V roku 2007 bol založený medzinárodný longitudinálny observačný register pacientov s TTR-FAP – Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) registry, do ktorého sú zo špecializovaných centier nahlasovaní pacienti s TTR-FAP, včítane presymptomatických pacientov s dokázanou TTR mutáciou (Planté-Bordeneuve et al., 2013). Cieľmi registra sú hodnotenie klinického priebehu ochorenia, TTR genotypov, vzťahov genotypu – fenotypu, hodnotenie účinnosti transplantácie pečene a ďalšej liečby, aktuálne ide o liečbu tafamidom.

**Vek pri vzniku FAP**

Klinická manifestácia FAP je do značnej miery heterogénna, v závislosti od genotypu a geografického pôvodu (Adam et al., 2013; Ando et al., 2013; Coelho et al., 2013; Planté-Bordeneuve a Said, 2011; Simmons a Specht, 2010). FAP sa najčastejšie manifestuje medzi 30. a 40. rokom života, ale môže vzniknúť v každom veku od 20 do 80 rokov. U pacientov v Portugalsku a v Japonsku vzniká ochorenie v mladom veku 30–33 rokov a označuje sa ako „early-onset“ FAP. Vo Švédsku a aj u časti pacientov vo Francúzsku vzniká po 50. roku života ako „late-onset“ FAP. Vo vyššom veku sa manifestujú sporadické formy ochorenia, ktoré sú spôsobené de novo mutáciou. Prvý sporadický prípad TTR-FAP bol diagnostikovaný v roku 1989 vo Francúzsku. Pri sporadických prípadoch TTR-FAP ide najčastejšie (62%) o mutáciu Val30Met (Adams et al., 2013; Coelho et al., 2013).

**Klinický obraz FAP**

Transtyretínová FAP je multisystémové ochorenie, ktoré sa manifestuje obligátne senzitivnou, motorickou a autonómnou neuropatiou, ale môže sa manifestovať aj gastrointestinálnymi poruchami, kardiomyopatiou, nefropatiou a okulárnymi depozitmi amyloidu

(Ando et al., 2013; Coelho et al., 2013; Simmons a Specht, 2010). Príznaky, ktoré sú nižšie opísané, sa môžu manifestovať u pacientov s rôznymi TTR-FAP mutáciami. FAP má do istej miery variabilnú penetráciu aj v rámci jednej rodiny a tej istej mutácie, preto klinické fenotypy nemusia byť vždy uniformné (Adams 2013; Ando et al., 2013; Conceicao et al., 2007).

**Polyneuropatické príznaky FAP**

Ochorenie sa zvyčajne manifestuje senzitivnými a/alebo vegetatívными príznakmi. Iničiálnymi príznakmi bývajú parestézie a bolesti, neskôr sa pridružujú poruchy taktilnej a hlbokaj citlivosti. Niekedy môžu byť prvými príznakmi poruchy gastrointestinálnej motility alebo úbytok na telesnej hmotnosti. K prvotným príznakom patrí aj „včasná nasýtenosť“ (early satiety), ktorá je spojená s nedostatočným príjmom potravy. Poruchy gastrointestinálnej motility sa najčastejšie prejavujú striedavými hnačkami a obštipáciou, niekedy sú v popredí len vodnaté hnačky, v iných prípadoch obštipácia alebo nauzea a vracanie. Dôsledkom býva úbytok telesnej hmotnosti.

Motorické príznaky sa pridružujú neskôr. S progresívnym vývojom polyneuropatie sa vyvíjajú chabé parézy, výrazná atrofizácia svalstva, ťažké poruchy citlivosti a výrazné vegetatívne prejavy – ortostatická hypotenzia, neurogénny mechúr, retencia moču, impotencia a ťažká gastrointestinálna dysfunkcia. Ťažké postihnutie vegetatívnych nervových vlákien sa prejavuje v pokročilých štádiách rôznymi orgánovými zlyhávaniami.

**V klinickom vývoji sa rozlišuje 5 funkčných štádií FAP** (Ando et al., 2013) – tabuľka 1:

- Štádium 0. Ide o presymptomatických pacientov, ktorí majú v rámci familiárneho výskytu ochorenia DNA diagnostikou zistené, že sú nositeľmi TTR génu. V tomto štádiu pacienti nemajú žiadne subjektívne ťažkosti, objektívny neurologický nález je v norme, kondukčné štúdie senzitivných a motorických nervových vlákien sú v norme.
- Štádium I. Pacienti majú senzitivne iritačné a zánikové ťažkosti. Prvými príznakmi bývajú bolesti a porucha termickej citlivosti z postihnutia tenkých nervových vlákien. Lokalizované sú distálne na prstoch a chodidlách nôh, neskôr sa šíria proximálnym smerom. Chorí ešte nemajú žiadne motorické príznaky, svalová sila a šlachovookosticové reflexy sú v norme. Kondukčnými štúdiami sa u pacientov zisťuje postihnutie senzitivných nervových vlákien. Pacienti má-

**Obrázok 1.** FAP – 37-ročný pacient s globálnou hypotrofiou svalstva a zníženou svalovou silou. 5. 9. 2010 pacient absolvoval transplantáciu pečene, ktorá zastavila progresiu FAP, pacient je sebestačný. Na bruchu – pooperačná jazva v tvare Y



**Obrázok 2.** FAP – výrazné obojstranné hypotrofie lýtkového a anterocrurálneho svalstva. Pacient má obojstranne výrazne obmedzenú plantárnu a dorzálnu flexiu nohy, palca a prstov



vajú prítomné aj prvé vegetatívne príznaky, patrí k nim aj fenomén tzv. „early satiety“ (včasná nasýtenosť). Pacienti nepocitujú hlad a cítia sa nasýtení už po malom množstve jedla. Včasným, ale nešpecifickým príznakom transtyretínovej FAP býva syndróm karpálneho tunela spôsobený lokálnou akumuláciou amyloidu.

■ Štádium II. U chorých sú už prítomné motorické ťažkosti, svalová slabosť. Chôdza je možná ešte bez väčších problémov, bez opo-

ry. Dochádza k zvýrazňovaniu existujúcich senzitivných a vegetatívnych príznakov, vyvíjajú sa svalové atrofie (obrázok 1, obrázok 2).

- Štádium IIIa. Progredujú motorické, senzitivne aj vegetatívne príznaky. Motorické ťažkosti pacientov obmedzujú, pri chôdzi potrebujú palicu alebo francúzsku barlu. Dochádza k zreteľnej globálnej hypotrofizácii svalstva. Prítomné sú iritačné a zánikové poruchy citlivosti, a aj prejavy vegetatívnej dysfunkcie.
- Štádium IIIb. Prítomné sú ťažké klinické príznaky FAP. Výrazná je celková svalová slabosť, pacienti sú schopní chôdze len s dvomi francúzskymi barlami. Majú výrazne hypotrofické celé priečne pruhované svalstvo, ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality, silné neuropatické bolesti a výrazné prejavy vegetatívnej dysfunkcie vrátane trofických zmien kože. Pacienti sú vychudnutí, na čom sa podieľa nielen hypotrofizácia svalstva, ale aj kachektizácia z malnutrie a nedostatočného príjmu potravy.
- Štádium IV. Ide o terminálne štádium. Pacienti sú imobilní, pripútaní na lôžko. Prítomná býva ťažká chabá kvadruparéza až chabá kvadruplégia, extrémne je vychudnuté svalstvo, pacienti sú kachektickí. Prítomné sú ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality citlivosti a veľmi intenzívne neuropatické bolesti. Pacienti sú extrémne kachektickí, mávajú rôzne orgánové zlyhávania a rôzne sekundárne komplikácie. Psychicky bývajú vo veľmi zlom stave, v hlbokéj depresii so suicidálnymi sklonmi.

### Iné klinické príznaky FAP

Okrem vždy prítomných neurologických príznakov vyplývajúcich z obligátneho postihnutia periférnych nervov sa môžu vyskytovať aj príznaky z fakultatívneho postihnutia iných orgánov. Amyloid u niektorých pacientov môže spôsobovať nefropatiu ukladaním do obličiek, kardiomyopatiu pri ukladaní do myokardu a môže sa ukladať aj do sklovca. Myokardiálne ukladenie amyloidu môže spôsobovať hypertrofickú kardiomyopatiu a niekedy poruchy kardiálneho rytmu (Ando et al., 2013). Kardiovaskulárne príznaky sa obvykle manifestujú u pacientov s rozvinutými klinickými prejavmi transtyretínovej FAP. V zriedkavých prípadoch môže byť fenotypická expresia transtyretínovej FAP predominantne kardiálna, čo môže spôsobovať diagnostické ťažkosti. V tejto situácii je nutné ochorenie diferenciálne diagnosticky odlišiť od kardiomyopatie inej etiológie. Renálne komplikácie sú zriedkavé, závažnejšia renálna insuficiencia sa nevyskytuje.

K okulárnym príznakom patrí syndróm suchého oka, ktorý môže byť včasným vegetatívnym príznakom FAP. Ukladanie amyloidu do sklovca sa prejavuje znížením zrakovej ostrosti.

### Prognóza neliečenej FAP je nepriaznivá.

Ochorenie má chronicko-progredientný vývoj, postupne sa zhoršujú všetky prejavy kombinovanej motorickej, senzitivnej a autonómnej polyneuropatie. V terminálnom štádiu sú pacienti imobilní, majú výraznú generalizovanú svalovú atrofiu a sú extrémne kachektickí. Príčinou úmrtia býva terminálne štádium extrémne ťažkej senzitivno-motoricko-vegetatívnej polyneuropatie alebo kardiomyopatia, sekundárne komplikácie a orgánové zlyhania. Neliečené ochorenie sa končí úmrtím po 5 – 15 rokoch od manifestácie prvých príznakov, medián prežívania neliečenej FAP je nižší ako 10 rokov (Planté-Bordeneuve et al., 2013).

### Diagnostika

FAP je progresívna zneschopňujúca, život ohrozujúca polyneuropatia. V súčasnosti je ochorenie liečiteľné, preto je dôležité ochorenie diagnostikovať vo včasnom štádiu. Pri diagnostikovaní FAP sme postavení pred dve klinické situácie. Po prvé, ide o diagnostiku FAP u pacientov pri familiárnom výskyte ochorenia v niekoľkých generáciách. Ide o klinické obrazy senzitivno-motoricko-autonómnej polyneuropatie s chronicko-progredientným vývojom a autozómovo dominantným typom dedičnosti. V tejto situácii je vždy nutné myslieť na diagnózu transtyretínovej FAP. Potvrdenie diagnózy FAP u jedného z postihnutých členov príbuzenstva, spravidla dôkazom mutácie TTR génu DNA analýzou, vyrieši diagnostické problémy.

Druhú oveľa zložitejšiu klinickú situáciu predstavujú de novo mutácie transtyretínovej FAP, ktoré sa manifestujú ako sporadické idiopatické progresívne polyneuropatie, pri ktorých sa nedarí zistiť príčina, etiopatogenéza neuropatie. Sporadické de novo TTR-FAP majú značne variabilný klinický fenotyp, ktorý sa označuje aj ako „chameleon-like neuropathy“. Spektrum polyneuropatií, ktoré môže sporadická FAP imitovať, je široké. Patria k nemu aj fenotypy CIDP a diabetickej polyneuropatie, fenotypy neuropatií horných končatín, ataktických polyneuropatií, atď. Pri sporadickej forme FAP môžu úplne chýbať vegetatívne príznaky. Na diagnózu transtyretínovej FAP, bez rodinnej anamnézy amyloidózy, je potrebné myslieť u pacientov s progredujúcou axonálnou polyneuropatiou predominantne postihujúcou algickú a termickú citlivosť. Špeciálnu pozornosť treba venovať pacientom, ktorí majú klinické príznaky vegetatív-



nej dysfunkcie, príznaky kardiálneho postihnutia a príznaky syndrómu karpálneho tunela (Ando et al., 2013). Na diagnózu transtyreťinovej FAP je nutné myslieť, ak sú prítomné jeden alebo niekoľko z nasledovných príznakov – viď tabuľka 2.

**Diagnózu FAP definitívne potvrdzuje DNA dôkaz mutácie transtyreťinového génu.**  
V diagnostike transtyreťinovej FAP sa používajú aj tkanivové biopsie na dôkaz depozít amyloidu. Najčastejšie sa používajú biopsia nervu a biopsia slinnej žľazy, ktoré sú síce diagnosticky vysoko špecifické, ale nie dostatočne senzitívne. Preto biopsia nervu nie je nevyhnutná na potvrdenie diagnózy, rozhodujúci je dôkaz mutácie TTR génu (Adams, 2013). V súčasnosti je známych 113 mutácií transtyreťinového génu. Najčastejšou mutáciou pri FAP je variant Val30Met, ktorý sa vyskytuje u viac ako 60% pacientov. V SR sme diagnostikovali FAP spôsobenú vzácnou mutáciou Val71Ala (Špalek et al., 2012; Špalek a Urminská, 2013).

## Liečba

### Transplantácia pečene

Mutantná forma transtyreťinu, ktorá spôsobuje TTR-FAP, je produkovaná pečeňou. V 90. rokoch 20. storočia bola do liečby FAP na Karolinska Inštitúte v Štokholme zavedená ortotopická transplantácia pečene s cieľom eliminovať produkciu abnormného transtyreťinu, zabrániť tvorbe amyloidných depozít a tým zastaviť progresiu ochorenia (Ericzon et al., 2008; Ericzon, 2013; Suhr a Ericzon, 2012). Transplantácia pečene bola doteraz realizovaná asi u 2 000 pacientov s TTR-FAP vrátane dvoch slovenských pacientov (Ericzon, 2013; Oliverius et al., 2011; Špalek et al., 2012). Najlepšie výsledky sa dosahujú u mladých pacientov s genotypom Val30Met, krátkym trvaním ochorenia a ľahkou polyneuropatickou symptomatológiou v čase transplantácie (Adams, 2012; Ericzon et al., 2008; Planté-Bordeneuve a Said, 2011; Planté-Bordeneuve et al., 2013; Suhr et al., 2005; Suhr a Ericzon, 2012). Medián prežívania týchto pacientov sa významne predĺžil. Prvým pacientom po transplantácii pečene prežívajú už vyše 20 rokov a dosiahlo sa u nich zastavenie progresie ochorenia. U niektorých pacientov sa po transplantácii zmiernili vegetatívne prejavy, iné klinické zlepšenia však neboli pozorované.

Benefity a riziká transplantácie pečene ovplyvňujú časový faktor (trvanie FAP od vzniku po transplantáciu), klinická závažnosť FAP, komorbidita, vek pacienta a nutnosť trvalej imunosupresívnej liečby. Prognosticky negatívnymi faktormi sú mutácie iného typu ako TTR Val30Met, dlhé trvanie ochorenia, vegetatívna

dysfunkcia, malnutícia (nízky body mass index) a výrazná polyneuropatia vyžadujúca oporu pri chôdzi (Ando et al., 2011; Planté-Bordeneuve et al., 2013; Suhr et al., 2005; Suhr a Ericzon, 2012). Hlavným faktorom, ktorý ovplyvňuje prognózu pacientov po transplantácii pečene, je prítomnosť kardiálnej dysfunkcie. Približne u 30% pacientov transplantácia pečene nezastaví progresiu kardiálnej amyloidózy (Planté-Bordeneuve a Said, 2011).

Explantovaná pečeň od pacientov s TTR-FAP sa používa ako darcovská pečeň v domino transplantáciách pečene, jej príjemcami sú pacienti s infaustnými hepatálnymi ochoreniami – cirhózy, nádorové a metastatické postihnutia pečene (Ericzon et al., 2008; Oliverius et al., 2011). V súvislosti s domino transplantáciami pečene boli u príjemcov TTR-FAP heparov pozorované prípady vzniku získanej amyloidnej polyneuropatie (Conceicao et al., 2010; Lladó et al., 2010).

### Tafamidis

Zásadný prelom v liečbe FAP je spojený s tafamidisom – prvým farmakom, ktoré pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyreťinu. Tafamidis sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transtyreťinu. Zabraňuje disociácii tetraméru na monoméry a pôsobí inhibične na amyloidnú kaskádu (Adams, 2012; Ando et al., 2013; Coelho et al., 2012; Planté-Bordeneuve et al., 2013). Týmto mechanizmom tafamidis zabraňuje transformácii transtyreťinu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov, prípadne do ďalších tkanív. V roku 2011 bola v USA ukončená pilotná štúdia s tafamidisom v súbore 127 pacientov s TTR-FAP (Coelho et al., 2012). Išlo o randomizovanú dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú multicentrickú štúdiu. Do štúdie boli zaradení pacienti vo včasnom štádiu ochorenia, ktorí mali DNA analýzou potvrdenú mutáciu V30M. Do súboru neboli zaradení pacienti s transplantovanou pečeňou. Pacienti dostávali tafamidis v dávke 20 mg/deň v priemere počas 538 dní. Po 6 týždňoch liečby tafamidisom sa zistilo, že 95% pacientov malo stabilizovaný tetramér transtyreťinu, po 6 a 12 mesiacoch liečby ho mali stabilizovaný všetci pacienti. Klinicky sa u všetkých pacientov dosiahla stabilizácia ochorenia, u viacerých pacientov zlepšenie nutričného statusu a zníženie funkčného poškodenia periférnych nervov. Pacienti hodnotili pozitívne vplyv tafamidisu na kvalitu života, u žiadneho pacienta nemusel byť tafamidis vysadený pre nežiaduce účinky. Európska lieková agentúra na základe docielených výsledkov odporúči-

la tafamidis na liečbu včasnej transtyreťinovej FAP (I. štádium) u pacientov nielen s mutáciou Val30Met, ale aj s ostatnými TTR mutáciami (Planté-Bordeneuve et al., 2013). Cieľom tejto včasnej indikácie je odvrátiť, oddialiť vývoj periférnych neurologických príznakov. TTR-FAP má variabilnú klinickú expresivitu aj v rámci jednej rodiny, čo kladie do popredia význam starostlivosti o asymptomatických, respektíve presymptomatických jedincov s dokázanou TTR mutáciou. Kandidátmi na liečbu tafamidisom sú všetci asymptomatickí pacienti s dokázanou mutáciou TTR génu, preto je nutná ich pravidelná klinická a EMG dispenzarizácia (Ando et al., 2013; Planté-Bordeneuve et al., 2013; Špalek a Urminská, 2013).

### Symptomatická liečba

Z neurologického hľadiska býva indikovaná farmakologická liečba (pregabalín, gabapentín, amitriptylín) neuropatickej bolesti. Pri kardiálnom postihnutí je indikovaná liečba kardiálnych arytmií, prípadne kardiálneho zlyhávania. Farmakologickú liečbu často vyžadujú poruchy gastrointestinálnej motility a v pokročilejších štádiách ochorenia depresívne poruchy.

### Záver

Transtyreťinová familiárna amyloidná polyneuropatia je ochorenie s autozómovo dominantnou dedičnosťou s variabilnou penetráciou. FAP spôsobuje abnormný proteín transtyreťin, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Transtyreťin sa transformuje v amyloid, ktorý sa ukladá do periférnych nervov a spôsobuje ich postupnú deštrukciu. TTR-FAP sa klinicky prejavuje ako ťažká progredujúca motorická, senzitivná a autonómna polyneuropatia, neliečená má fatálnu prognózu. V súčasnosti je ochorenie už liečiteľné, preto je dôležité diagnostikovať ho vo včasnom štádiu. Diagnózu TTR-FAP definitívne potvrdzuje DNA dôkaz mutácie transtyreťinového génu. Transplantácia pečene eliminuje produkciu abnormného transtyreťinu, zabraňuje tvorbe amyloidu a ukladaniu amyloidných depozít do periférnych nervov, čím zastavuje progresiu ochorenia. Tafamidis je prvý farmakologický preparát, ktorý účinne zabraňuje transformácii transtyreťinu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. Na základe odporúčania Európskej liekovej agentúry je tafamidis indikovaný na liečbu včasnej transtyreťinovej FAP. Včasné určenie správnej diagnózy TTR-FAP a včasná ordinácia adekvátnej liečby významne zlepšujú prognózu pacientov s týmto ochorením.

## Literatúra

1. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, Signate A, Vial C, Maissonobe T, Delmont E, Franques J, Vallat JM, Sole G, Pereon Y, Lacour A, Echaniz-Laguna A, Misrahi M, Lacroix C, French Network for FAP. Regional differences and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012; 19(Suppl 1): 61–64.
2. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid neuropathies. *Ther Adv Neurol Dis* 2012; 6: 129–139.
3. Adams D. TTR-FAP: Clinical experience. In: *Advances and Research on TTR Amyloidosis: Improving Diagnosis, Improving Outcomes*. Barcelona, 2013: 20–21.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. doi:10.1186/1750-1172-8-31.
5. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408–427.
6. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 63–76.
7. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceicao IM, Schmidt HHJ, Trigo P, Kelly JW, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy – a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–792.
8. Conceicao I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve* 2007; 35: 116–118.
9. Conceicao I, Evangelista T, Castro J, Pereira P, Silvester A, Coutinho CA, de Carvalho M. Acquired amyloid neuropathy in Portuguese patient after domino liver transplantation. *Muscle Nerve* 2010; 42: 836–839.
10. Ericzon BG, Larsson M, Wilczek HE. Domino liver transplantation: risk and benefits. *Transplant Proc* 2008; 40: 1130–1131.
11. Ericzon BG. Liver transplantation for TTR-FAP. In: *Advances and Research on TTR Amyloidosis: Improving Diagnosis, Improving Outcomes*. Barcelona, 2013: 20–21.
12. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci* 2008; 270: 133–140.
13. Lladó L, Baliellas C, Casasnovas XC, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E, Castellote J, Torras J, Xiol X, Rafecas A. Risk of transmission of systematic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 1386–1392.
14. Oliverius M, Hampl F, Adamec M, Skladaný L, Špalek P, Gabriš V, Trunečka P, Kothaj P. První česko-slovenská domino transplantace jater. *Rozhl chir* 2011; 90: 122–126.
15. Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, Maurer MS, Grogan BWDR, Coelho T. The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registry: design and methodology. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 77–84.
16. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 12:1086–1097.
17. Simmons Z, Specht ChS. The neuromuscular manifestations of amyloidosis. *Clin J Neuromusc Dis* 2010; 11: 145–157.
18. Suhr OB, Ericzon BG. Selection of hereditary transthyretin amyloid patients for liver transplantation: the Swedish experience. *Amyloid* 2012; 19(Suppl 1): 78–80.
19. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid* 2005; 12: 233–238.
20. Špalek P, Chandoga J, Cibulčík F, Skladaný L. Familiárna amyloidná polyneuropatia – aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2012; 75/108: S42.
21. Špalek P, Urminská I. Familial amyloid polyneuropathy in Slovak Republic. *European Advanced Postgraduate Course on Transthyretin-Associated Amyloidosis*. Porto, Portugal, May 13–17, 2013.

Článek doručen redakci: 23. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 2. 8. 2013

**doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.**  
 Centrum pre neuromuskulárne  
 ochorenia, UNB Bratislava – Ružinov  
 Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
 peter.spalek@seznam.cz

