

Projekt vyhľadávania pacientov s transtyretínovou amyloidnou polyneuropatiou v SR

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.¹, doc. MUDr. Ján Chandoga, CSc.²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Oddelenie molekulej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Neurol. prax, 2018;19(6):441-442

Transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR FAP) je zriedkavé ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Manifestuje sa v dospelosti ako ťažká progredujúca senzitivná, motorická a vegetatívna polyneuropatia (1, 2). Ochorenie spôsobuje abnormný proteín transtyretín (TTR), ktorý je produkovaný inak zdravou pečťou. Je známych viac ako 130 patogénnych amyloidogénnych mutácií v TTR géne na 18. chromozóme (2, 3). Najčastejšie sa vyskytujúcou patogénnou mutáciou je Val30Met. Mutácie sú zodpovedné za destabilizáciu tetraméru TTR a asociáciu monomérov do amyloidných formácií (1, 2, 3). Amyloid sa ukladá do periférnych nervov a spôsobuje ich postupnú deštrukciu.

Dedičná forma familiárnej transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie sa vyskytuje v dvoch podobách (2, 4):

- Early-onset TTR FAP so vznikom v mladom veku. Prvé príznaky sa objavujú vo veku 28 – 35 rokov. V SR sme early-onset formu diagnostikovali v jednej rodine s 9 postihnutými, 3 z nich sú zatiaľ asymptomatickí nositelia patogénnej amyloidogénnej mutácie.
- Late-onset TTR FAP vzniká vo vyššom veku nad 50 – 60 rokov. V SR sme ju diagnostikovali v dvoch rodinách so 4 symptomatickými pacientmi a 4 presymptomatickými jedincami s dokázanou patogénnou amyloidogénnou mutáciou.

Iniciálne príznaky TTR FAP sú senzitivne, najmä iritačné, prezentujú sa ako nepríjemné parestézie a/alebo intenzívne bolesti. Ochorenie má rýchlu progresiu, manifestujú sa prejavy postihnutia motorických a vegetatívnych

nervových vlákien. V rozvinutom štádiu sú prítomné ťažké neurologické príznaky – výrazná svalová slabosť (chabé parézy), svalstvo je globálne výrazne atrofické, prítomné sú ťažké poruchy citlivosti vo všetkých kvalitách a výrazné prejavy vegetatívnej dysfunkcie s orgánovými príznakmi. Donedávna nebola k dispozícii účinná liečba TTR FAP. Prognóza ochorenia bola infaustná. V terminálnom štádiu sú pacienti imobilní, majú extrémne vychudnuté svalstvo, ťažkú kvadraparézu a rôzne sekundárne komplikácie. Úmrtie nastáva v priemere 10 rokov od prvých príznakov ochorenia. Fakultatívne sa u niektorých pacientov môžu vyskytovať príznaky z ukladania amyloidu do iných orgánov (nefropatia, opacita v sklovci, kardiomyopatia).


Sporadická forma transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie je spôsobená *de novo* mutáciami (2, 4). V SR sme ju diagnostikovali u jednej pacientky. Klinicky sa sporadické formy TTR FAP prejavujú heterogénnym fenotypmi polyneuropatie, preto býva sporadická TTR FAP označovaná ako „chameleon-like polyneuropathy“. Najčastejšie sa manifestuje ako sporadická idiopatická progresívna polyneuropatia axonálneho typu. V iníciaľných štádiách sa môže prejavovať ako bolestivá iritačná senzitivná polyneuropatia. Môže však imitovať široké spektrum polyneuropatií, napríklad aj fenotypy CIDP, ktoré nereagujú na imunoterapiu.

Zásadný prelom v liečbe a v prognóze TTR-FAP priniesol **tafamidis** (1, 2, 5, 6). V roku 2011 sa v USA ukončila pilotná klinická štúdia prvým farmakom, ktoré pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyretínu (5). Tafamidis sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transty-

retínu. Zabraňuje disociácii tetraméru transtyretínu na monoméry. Tým inhibuje amyloidnú kaskádu a zabraňuje transformácii transtyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. V roku 2012 Európska lieková agentúra odporučila tafamidis na liečbu transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie so symptomatickou polyneuropatiou 1. stupňa (1, 4, 6). Ide o pacientov v iníciaľnom štádiu ochorenia, ktoré sa prejavuje iritačnými a/alebo senzitivnými poruchami citlivosti a elektrofyziologicky sa zisťuje patologický senzitivný neurogram. Včasná ordinácia tafamidisu zabraňuje progresii ochorenia a má priaznivý vplyv na kvalitu života. Tafamidis má veľmi dobrý bezpečnostný profil, u žiadneho pacienta sa nemusel vysadiť pre nežiaduce účinky.

Transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia – early-onset forma, late-onset forma a sporadická forma – sú účinne liečiteľné tafamidisom. Prognóza pacientov so všetkými 3 formami závisí od včasného určenia správnej diagnózy a včasnej ordinácie tafamidisu (2, 5, 6, 7). Preto je nutné vyhľadávať TTR FAP u pacientov s familiárnym výskytom polyneuropatie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Sporadické formy TTR FAP je nutné vyhľadávať medzi pacientmi so sporadickými idiopatickými progresívnymi polyneuropatiami, s bolestivými iritačnými senzitivnými polyneuropatiami, aj pri fenotypoch CIDP nereagujúcich na imunoterapiu. Diagnózu transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie definitívne potvrdzuje nález patogénnej amyloidogénnej mutácie v TTR géne (1, 3, 4, 7). V súčasnosti možno patogénne amyloidogénne mutácie detegovať skriningovým molekulárno-genetickým

Obrázok.

 UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA
Pažítková 4, 821 01 Bratislava
Pracovisko: Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB
Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky - Centrum zriedkavých genetických chorôb

Žiadanka na molekulárno-genetické vyšetrenie TTR polyneuropatie

Meno a priezvisko	Adresa odosielajúceho pracoviska, tel. č.		
Dátum narodenia	Pohlavie	<input type="checkbox"/> muž	<input type="checkbox"/> žena
Rodné číslo	Materiál	Pečiatka, kód a podpis lekára	
Dátum a čas odberu			
Zdravotná poisťovňa (kód)	Diagnóza (MKCH)		
Poznámka lekára (Klinický obraz, biochemické vyšetrenia, epikríza, rodokmeň, terapia a iné)			

kontakt: cgd@sm.unb.sk, tel. 02/57290 192

TTR Amyloidosis RED FLAGS

Neurologické príznaky

Schopnosť chôdze

neporušená
 zhoršená, ale možná bez palice a bez barlí
 chôdza možná len s pomocou palice alebo barlí
 chôdza možná iba s pomocou dvoch palíc alebo barlí
 pripútaný na invalidný vozík alebo na lôžko

Parestézie/ Stuhnutosť	<input type="checkbox"/> dolné končatiny	<input type="checkbox"/> horné končatiny	<input type="checkbox"/> neprítomné
Bolesť	<input type="checkbox"/> dolné končatiny	<input type="checkbox"/> horné končatiny	<input type="checkbox"/> neprítomné
Svalová slabosť	<input type="checkbox"/> dolné končatiny	<input type="checkbox"/> horné končatiny	<input type="checkbox"/> neprítomné
Strata vnímania teploty	<input type="checkbox"/> dolné končatiny	<input type="checkbox"/> horné končatiny	<input type="checkbox"/> neprítomné

Syndróm karpálneho tunela

Syndróm karpálneho tunela

bilaterálny

unilaterálny

neprítomný

Autonómne príznaky a symptómy

Erektilná dysfunkcia/vaginálna suchosť	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie
Ortostatická/posturálna hypotenzia (závrty, syncopy)	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie
Ťažkosť s močením (dyzúria, inkontinencia...)	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie
Potenie	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie
Trváviace ťažkosť: zápcha, striedajúca sa zápcha a hnačka, nauzea, vracanie	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie
Pocit včasnej nasýtenosti	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie
Neúmyselná strata hmotnosti	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie
Poruchy vídenia: pocit suchého oka, glaukóm	<input type="checkbox"/> áno	<input type="checkbox"/> nie

motné vyšetrenie bezplatné. Súčasťou diagnostického setu je žiadanka (obrázok) na molekulárno-genetické vyšetrenie. V žiadanke je potrebné vyplniť základné údaje o pacientovi a tzv. **red flags** (varovné neurologické príznaky), na základe ktorých sa zdôvodní podozrenie na diagnózu transthyretínovej amyloidnej polyneuropatie (4).

Veríme, že neuroológovia v SR budú k vyhľadávaniu pacientov s transthyretínovou amyloidnou polyneuropatiou pristupovať aktívne. Určenie správnej diagnózy choroby vo včasnom štádiu a následná efektívna farmakoterapia rozhodujú o priaznivej prognóze pacientov s transthyretínovou amyloidnou polyneuropatiou.

Literatúra

- Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol prax.* 2013;14(6):296-300.
- Špalek P. Hereditary transthyretin amyloidosis – clinical forms, diagnosis and treatment. *Neurol prax.* 2017;18(S2):21-23.
- Chandoga J, Petrovič R, Špalek P. Genetické a metabolické aspekty patogenézy transthyretínovej amyloidózy. *Neurol prax.* 2017;18(S2):18-21.
- Conceição I, Gonzáles-Duarte A, Obici L, et al. „Red flags“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst.* 2016;21(1):5-9.
- Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79(8):785-792.
- Waddington Cruz M, Aman L, Kechane D, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5,5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2016;23(3):178-183.
- Obici L, Kuks JB, Buades JB, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurology* 2016;29(Suppl. 1):S27-S35.
- Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. *Neurológia* 2017;12(3):135-139.
- Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho a Fabryho chorobou v SR. *Neurol prax.* 2017;18(6):374.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
Peter.Spalek@seznam.cz



vyšetrením, pričom DNA sa izoluje zo suchej kvapky krvi (7). Preto po projekte vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou (8) a Fabryho chorobou (9) metódou suchej kvapky krvi spúšťame aj projekt vyhľadávania pacientov s transthyretínovou amyloidnou polyneuropatiou. Skriningové diagnostické sety si neuroológovia v SR môžu objednať na: cgd@

sm.unb.sk, tel. 02/57290191 (Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava). Podobne ako pri Pompeho a Fabryho chorobe sú aj pri transthyretínovej amyloidnej polyneuropatii skriningové diagnostické sety a sa-