

Projekt vyhľadávania pacientov s transtyretínovou amyloidnou polyneuropatiou v SR

Peter Špalek¹, Ján Chandoga²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UN Bratislava – Nemocnica Ružinov

²Oddelenie molekulevej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UN Bratislava – Nemocnica Staré Mesto

Neurológia 2018; 13 (3): 146-147

Transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR FAP) je zriedkavé ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Manifestuje sa v dospelosti ako ťažká progresujúca senzitivná, motorická a vegetatívna polyneuropatia^(1,2). Ochorenie spôsobuje abnormný proteín transtyretín (TTR), ktorý je produkovaný inak zdravou pečeňou. 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 formách^(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 u jednej rodiny 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 senzitivné, najmä iritačné, manifestujúce 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 pre všetky kvality 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 chabú 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 iniciálnych štádiách sa môže prejavovať ako bolestivá iritačná senzitivná polyneuropatia. Môže však imitovať široké spektrum polyneuropatií, napr. aj fenotypy CIDP, ktoré nereagujú na imunoterapiu.

Zásadný prelom v liečbe a v prognóze TTR-FAP priniesol tafamidis^(1,2,5,6). V r. 2011 bola v USA ukončená pilotná klinická štúdia prvým farmakom, ktoré pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyretínu⁽⁵⁾. Tafamadis sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transtyretínu. Zabraňuje disociácii tetraméru transtyretínu na monoméry. Tým inhibuje amyloidnú kaskádu a zabraňuje transformácii transtyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. V r. 2012 Európska lieková agentúra odporučila tafamidis na liečbu transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie so symptomatickou polyneuropatiou 1. stupňa^(1,4,6). Ide o pacientov v iniciálnom 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 nemusel byť vysadený 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 treba vyhľadávať medzi pacientmi so sporadickými idiopatickými progresívnymi polyneuropatiami, s bolestivými iritačnými senzitivnými polyneuropatiami, aj u fenotypov 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 detekovať skriningovým molekulárno-genetickým 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 transtyretínovou amyloidnou polyneuropatiou. Skriningové diagnostické sety si neurológovia v SR môžu objednať

na cgd@sm.unb.sk, tel. 02/57290191 (Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UN Bratislava-Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava). Podobne ako u Pompeho a Fabryho choroby sú aj pri transtyretínovej amyloidnej polyneuropatii skriningové diagnostické sety a samotné vyšetrenie bezplatné. Súčasťou diagnostického setu je žiadanica na molekulárno-genetické vyšetrenie. V žiadanke je potrebné vyplniť základné údaje o pacientovi a tzv. **red flags** (varovné neurologické príznaky), na základe ktorých je odôvodnené podozrenie na diagnózu transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie⁽⁴⁾.

Veríme, že neuroológovia v SR budú k vyhľadávaniu pacientov s transtyretínovou amyloidnou polyneuropatiou pristupovať aktívne. Určenie správnej diagnózy choroby vo včasnom štádiu a následná efektívna farmakoterapia sú rozhodujúce pre priaznivú prognózu pacientov s transtyretínovou amyloidnou polyneuropatiou.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol praxi* 2013; 14: 296-300.
2. Špalek P. Hereditary transthyretin amyloidosis – clinical forms, diagnosis and treatment. *Neurol prax* 2017; 18 (S2): 21-23.
3. Chandoga J, Petrovič R., Špalek P. Genetické a metabolické aspekty patogenézy transtyretínovej amyloidózy. *Neurol prax* 2017; 18 (S2): 18-21.
4. Conceição I, Gonzáles-Duarte A, Obici L, et al. „Red flags“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2016; 21: 5-9.
5. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-792.
6. 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: 178-183.
7. 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.
8. Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. *Neurológia* 2017; 12: 135-139.
9. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho a Fabryho chorobou v SR. *Neurol prax* 2017; 18: 374.

| | | | | | | | |
|---|---|--|---|--|---|--|--|
|  UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA Pažítiková 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 | | | | | | | |
| Žiadanica na molekulárno-genetické vyšetrenie TTR polyneuropatie | | | | | | | |
| Meno a priezvisko | Adresa odosielaajúceho pracoviska, tel. č. | | | | | | |
| Dátum narodenia | Pohlavie <input type="checkbox"/> muž <input type="checkbox"/> žena | | | | | | |
| Rodné číslo | Materiál | | | | | | |
| Dátum a čas odberu | Pečiatka, kód a podpis lekára | | | | | | |
| 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 <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> neporušená</td> <td><input type="checkbox"/> zhoršená, ale možná bez palice a bez barlí</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> chôdza možná len s pomocou palice alebo barlí</td> <td><input type="checkbox"/> chôdza možná iba s pomocou dvoch palíc alebo barlí</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> pripútaný na invalidný vozík alebo na lôžko</td> <td></td> </tr> </table> | | <input type="checkbox"/> neporušená | <input type="checkbox"/> zhoršená, ale možná bez palice a bez barlí | <input type="checkbox"/> chôdza možná len s pomocou palice alebo barlí | <input type="checkbox"/> chôdza možná iba s pomocou dvoch palíc alebo barlí | <input type="checkbox"/> pripútaný na invalidný vozík alebo na lôžko | |
| <input type="checkbox"/> neporušená | <input type="checkbox"/> zhoršená, ale možná bez palice a bez barlí | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> chôdza možná len s pomocou palice alebo barlí | <input type="checkbox"/> chôdza možná iba s pomocou dvoch palíc alebo barlí | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> pripútaný na invalidný vozík alebo na lôžko | | | | | | | |
| Parestézie/ Stuhlosť | <input type="checkbox"/> dolné končatiny | <input type="checkbox"/> horné končatiny | <input type="checkbox"/> neprotomné | | | | |
| Bolesť | <input type="checkbox"/> dolné končatiny | <input type="checkbox"/> horné končatiny | <input type="checkbox"/> neprotomné | | | | |
| Svalová slabosť | <input type="checkbox"/> dolné končatiny | <input type="checkbox"/> horné končatiny | <input type="checkbox"/> neprotomné | | | | |
| Strata vnímania teploty | <input type="checkbox"/> dolné končatiny | <input type="checkbox"/> horné končatiny | <input type="checkbox"/> neprotomné | | | | |
| Syndróm karpálneho tunela | <input type="checkbox"/> bilaterálny | <input type="checkbox"/> unilaterálny | <input type="checkbox"/> neprotomný | | | | |
| Autonómne príznaky a symptómy | | | | | | | |
| Erektálna dysfunkcia/vaginálna suchosť | <input type="checkbox"/> áno | <input type="checkbox"/> nie | | | | | |
| Ortostatická/posturálna hypotenzia (závraty, synkopy) | <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 | | | | | |
| Tráviace 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 videnia: pocit suchého oka, glaukóm | <input type="checkbox"/> áno | <input type="checkbox"/> nie | | | | | |