

## Zaznelo na Slovenskom a českom XII. neuromuskulárnom kongrese 25. – 26. apríla 2019 v Bratislave

# Prvý prípad sporadickej late-onset formy transtyretínovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie v SR

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ivan Martinka, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Slávka Mattošová, PhD.<sup>2</sup>, MUDr. Jakub Veverka<sup>1</sup>,  
doc. MUDr. Ján Chandoga, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

**Transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR FAP) je zriedkavé hereditárne ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti spôsobené patogénnymi amyloidogénnymi mutáciami v *TTR* géne. TTR FAP spôsobuje abnormný proteín transtyretín (TTR), ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Patogénne amyloidogénne mutácie zodpovedajú za destabilizáciu tetraméru TTR a asociáciu monomérov do amyloidných formácií. Amyloid sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje ich deštrukciu. TTR FAP sa manifestuje v dospelosti ako ťažká, rýchlo progredujúca senzitivna, motorická a vegetatívna polyneuropatia. V rozvinutom štádiu polyneuropatie sú prítomné ťažké neurologické príznaky – výrazné chabé parézy, svalstvo je globálne výrazne atrofické, prítomné sú ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality a výrazné prejavy vegetatívnej dysfunkcie s orgánovými príznakmi. Prognóza neliečeného ochorenia bola donedávna infaustná, pacienti zomierali do 10 rokov od manifestácie prvých klinických príznakov. Zásadný prelom v liečbe a v prognóze TTR FAP priniesol tafamidis, ktorý pôsobí ako špecifický stabilizátor TTR, zabráňuje transformácii transtyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov.**

**Hereditárna TTR FAP sa vyskytuje v dvoch formách: early-onset TTR FAP so vznikom v mladom veku (25 – 35 rokov); late-onset TTR FAP vzniká vo vyššom veku nad 50 – 60 rokov. Sporadická forma transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie je spôsobená de novo mutáciami v *TTR* géne, má vzácny výskyt a je aj významne poddiagnostikovaná. Klinicky sa obvykle manifestuje ako sporadická idiopatická progresívna polyneuropatia axonálneho typu. Diagnózu všetkých 3 foriem TTR FAP definitívne potvrdzuje nález patogénnej amyloidogénnej mutácie v *TTR* géne. Prognóza pacientov so všetkými 3 formami TTR FAP závisí od včasného určenia správnej diagnózy a včasnej ordinácie tafamidisu. Preto je nutné pátrať po TTR FAP u pacientov s familiárnym výskytom polyneuropatie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Sporadické formy TTR FAP je nutné vyhľadávať najmä medzi pacientmi so sporadickými idiopatickými progresívnymi polyneuropatiami a s bolestivými iritačnými senzitivnými polyneuropatiami. V našom článku referujeme o prvom diagnostikovanom prípade sporadickej formy transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie na Slovensku v roku 2018, ktorú spôsobila patogénna mutácia Ile127Val v *TTR* géne.**

**Kľúčové slová:** transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR FAP), patogénne amyloidogénne mutácie v *TTR* géne, transtyretín, early-onset TTR FAP, late-onset TTR FAP, sporadická forma TTR FAP, DNA diagnostika, liečba.

### Sporadic form of late-onset transthyretin familial amyloid polyneuropathy – first case report in Slovak Republic

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR FAP) is a severe and rare hereditary neuropathy with autosomal dominant inheritance with pathogenic mutations in *TTR* gene. TTR FAP is caused by an abnormal protein transthyretin (TTR) produced by liver. Pathogenic amyloidogenic mutations are responsible for destabilisation of TTR tetramere and monomere association into amyloidogenic formations. Amyloid is placed in all peripheral nerves, causing their destruction. TTR FAP is primarily characterized by progressive sensory, motor and autonomic neuropathy. In advanced stages there are severe neurological symptoms – flaccid paralysis, global muscle atrophy, severe sensitivity disturbances for all qualities and severe symptoms of autonomic organ dysfunctions. TTR FAP is a progressive, disabling and life-threatening polyneuropathy. If untreated the disease has an inexorable progressive course and death occurs within 10 years of symptoms onset. Tafamidis has brought an essential breakthrough in treatment and prognosis of TTR FAP patients. Tafamidis acts as a specific TTR stabilizer, prohibits TTR transformation into amyloid and its deposition to peripheral nerves. The hereditary TTR FAP occurs in two forms: early-onset TTR FAP has an onset in young age (25–35 years); late-onset TTR FAP occurs in elder age over 50–60 years. Sporadic form of transthyretin familial amyloid polyneuropathy is caused by de novo mutations in *TTR* gene. Sporadic forms are very rare, also undiagnosed, and usually manifesting as idiopathic sporadic progressive axonal polyneuropathy. The definitive diagnosis of all 3 TTR FAP forms is confirmed by DNA evidence of pathogenic mutations in *TTR* gene. As TTR FAP is a progressive, disabling and life-threatening polyneuropathy, it is important to secure an accurate diagnosis as soon as possible in familial and sporadic TTR FAP forms. It is important to suspect de novo TTR FAP among patients with idiopathic progressive axonal peripheral neuropathies and painful sensitive neuropathies. We describe in our article first case report of sporadic form of late-onset transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Slovakia caused by pathogenic mutation Ile127Val in *TTR* gene.

**Key words:** transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR FAP), pathogenic mutations in *TTR* gene, transthyretin, early-onset TTR FAP, late-onset TTR FAP, sporadic form of TTR FAP, DNA diagnosis, treatment.

Neurol. prax, 2019;20(4):304-310

## Úvod

Familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP) je veľmi závažná hereditárna polyneuropatia s autozómovo dominantným typom dedičnosti a vzácnym výskytom. Označuje sa aj ako transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR FAP), lebo v jej patogenéze hrá významnú úlohu abnormný proteín transtyretín (TTR). TTR FAP sa manifestuje v dospelosti ako ťažká, rýchlo progredujúca senzitivná, motorická a vegetatívna polyneuropatia. Ako hereditárne ochorenie sa TTR FAP prezentuje v dvoch formách: early-onset TTR FAP so vznikom vo veku 25 – 35 rokov a late-onset TTR FAP so vznikom vo veku nad 50 – 60 rokov. Sporadická forma TTR FAP má vzácny výskyt, spôsobujú ju de novo mutácie v TTR géne. Prognóza neliečenej TTR FAP bola donedávna infaustná, pacienti zomierali do 10 rokov od manifestácie prvých klinických príznakov. V posledných rokoch sa docielili zásadné pokroky v diagnostike a liečbe FAP, ktoré významne ovplyvnili prognózu pacientov. Cieľom tohto článku je poukázať na prvý diagnostikovaný prípad sporadickej late-onset formy transtyretínovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie v SR.

## Kazuistika

72-ročná pacientka bola v apríli 2018 prijatá na diagnostickú hospitalizáciu do Centra pre neuromuskulárne ochorenia na Neurologickej klinike SZU a UNB v Bratislave pre senzitivno-motorickú polyneuropatiu nejasnej etiológie.

V rodinnej anamnéze bez výskytu neuromuskulárnych ochorení vrátane polyneuropatie. Otec pacientky zomrel vo veku 82 rokov na akútnu brušnú príhodu, podľa údajov pacientky išlo o perforáciu a krvácanie žalúdočného vredu. Matka zomrela vo veku 78 rokov na náhlu cievnu mozgovú príhodu. Pacientka má 63-ročnú a 67-ročnú sestru bez závažnejších ochorení. So 73-ročným bratom neutrzuje kontakt, nemá o ňom žiadne informácie. Dve deti, 45-ročný syn a 41-ročná dcéra, sú zdravé.

Osobná anamnéza: Lieči sa na arteriálnu hypertenziu, ICHS, glaukóm, bola operovaná pre Dupuytrenovu kontraktúru na oboch rukách. **Terajšie ochorenie:** V roku 2007 jej začali trpnúť prsty na

oboch rukách. Stav bol hodnotený ako obojstranný syndróm karpálneho tunela. V roku 2008 bola obojstranne operovaná, bez akéhokoľvek terapeutického efektu. V roku 2013 začala pociťovať mravčenie distálne od kolien a pri chôdzi občas zakopávala špičkami nôh. V roku 2014 sa pridružili sporadické bolestivé kŕče v lýtkovom svalstve počas dňa aj v noci. V roku 2017 sa slabosť v svalstve dolných končatín (DK) zvýraznila, od konca roku 2017 sa jej pri chôdzi občas podlamovali DK v kolenách, ale nikdy nespada. **Objektívny neurologický nález pri prijatí (04/2018):** Nález na mozgových nervoch v norme, reflexy horných končatín (HK) C5/C8 obojstranne nevýbavné. Svalstvo HK primerane konfigurované až na naznačenú hypotrofiu thenaru a interoseálneho svalstva bilaterálne, svalové fascikulácie neprítomné. Mierna porucha jemnej motoriky, napr. ťažkosti pri zapínaní gombíkov. S písaním ťažkosti nemala. Abdukcia, addukcia a štipka prstov bilat. v norme. DK: RŠP a RŠA obojstranne nevýbavné, pyramídové javy iritačne negatívne. Trendelenburgov príznak obojstranne negat., ale pri vstávaní z podrepu si pomáhala rukami. Stehenné svalstvo obojstranne primerane konfigurované, bez trofických zmien, bez fascikulácií. Lýtkové svalstvo primerane konfigurované, bez fascikulácií, plantárna flexia bilaterálne v norme, stoj a chôdza na špičkách nôh bilaterálne v norme. Mierna obojstranná hypotrofia anterokrúálneho svalstva, bez fascikulácií. Oslabená obojstranne dorzálna flexia nohy. Oslabený stoj na päťach nôh, po päťach nôh nedokáže prejsť. Obojstranne taktilná hypestéza od kolien distálne, mierne znížená termická a algická citlivosť distálne od kolien, pozitívny Rombergov príznak, na nohách distálne znížené vnímanie ladičky. Výsledky všetkých laboratórnych vyšetrení so zameraním na objasnenie etiológie polyneuropatie boli v norme vrátane glykémie, hladín vitamínu B12, folátov, CK, TSH, zápalových markerov, ANA, ANCA, elfo proteínov séra, imunoelfo, protilátok proti gliadínu, transglutaminázam a endomýziu. Ihlovým a kondukčným EMG vyšetrením sa zistila axonálna senzitivno-motorická polyneuropatia stredne ťažkého stupňa. Klinický fenotyp chronickej idiopatickej

axonálne senzitivno-motorickej polyneuropatie je pomerne typický pre transtyretínovú amyloidnú polyneuropatiu. TTR FAP sa iniciálne relatívne často manifestuje na oboch rukách senzitivnými iritačnými príznakmi, ktoré bývajú mylne diagnostikované ako syndróm karpálneho tunela. V tejto situácii je charakteristické, že operačný zákrok je neúčinný, lebo pri TTR FAP sú iritačné senzitivné príznaky spôsobené ukladaním amyloidu do senzitivných nervových vlákien n. medianus, ale aj n. ulnaris a n. radialis. Preto sme u pacientky indikovali molekulárno-genetické vyšetrenie. V TTR géne sa zistila amyloidogénna patogénna mutácia Ile127Val v heterozygotnom stave. Výsledok molekulárno-genetického vyšetrenia definitívne potvrdil diagnózu sporadickej late-onset formy transtyretínovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie. Ide o prvý opis sporadickej formy TTR FAP v Slovenskej republike.

## Diskusia

### Patogenéza a genetika TTR FAP

Ide o hereditárne ochorenie s autozómovo dominantnou dedičnosťou s variabilnou penetranciou. Ochorenie prvýkrát opísal v roku 1952 Andrade v Portugalsku (1). TTR FAP spôsobuje abnormný proteín TTR, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. TTR je 56kDa homotetramérický proteín tvorený 4 polypeptidmi, 127 aminokyselinami. Syntetizovaný je v pečeni, cirkuluje v krvi a CSF a uplatňuje sa ako transportér pre tyroxín a retinol. TTR gén je lokalizovaný na 18 chromozóme (18q11.2-12), obsahuje 4 exóny (2). Doteraz bolo v TTR géne identifikovaných > 130 amyloidogénnych patogénnych mutácií, ktoré sú zodpovedné za konformačnú zmenu a destabilizáciu tetraméru TTR do monomérov a následne do amyloidných formácií, ktoré sa ukládajú do všetkých periférnych nervov a spôsobujú ich progresívnu deštrukciu (2, 3, 4, 5, 6). Val30Me je najčastejšou amyloidogénnou patogénnou mutáciou v TTR géne, ktorá sa celosvetovo vyskytuje sa približne u 60 % pacientov s TTR FAP. TTR FAP má variabilnú klinickú penetranciu. Nosiči patogénnych amyloidogénnych mutácií majú cirkulujúci variant abnormného transty-

retínu 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 (4). Vplyv na klinickú expresivitu patogénnych mutácií v TTR géne majú aj epigenetické mechanizmy a vonkajšie vplyvy – strava, životné prostredie, životný štýl, chorobné procesy, lieky atď. (4, 7, 8). Epigenetika prináša vysvetlenia mechanizmov zapnutia či vypnutia (demetylácie/metylácie) príslušného génu. Pri epigenetických procesoch sa metylové skupiny buď naviažu na určité sekvencie DNA („uspia“ daný gén), alebo ich odstránia z určitých miest na molekule DNA („aktivujú“ gén), a tak ovplyvňujú fungovanie génov bez toho, aby sa menila štruktúra, resp. poradie nukleotidov DNA. Medzi epigenetické mechanizmy patria aj chemické modifikácie histónov a mRNA.

Podľa veku pri vzniku sa hereditárna forma TTR FAP delí na dve formy (4, 5, 6, 9, 10):

- early-onset TTR FAP so vznikom vo veku 25 – 35 rokov;
- late-onset TTR FAP so vznikom vo veku nad 50 – 60 rokov.

Okrem týchto dvoch hereditárnych foriem TTR FAP s autozomálne dominantným typom dedičnosti sa vyskytujú aj sporadické formy transtyreťinovej TTR FAP, ktoré sa manifestujú vo vyššom veku a sú podmienené de novo mutáciami v TTR géne (3, 6, 7, 11, 12). Prvý opis sporadického prípadu TTR FAP priniesli v roku 1989 vo Francúzsku (9). Hereditárne formy aj sporadická forma TTR FAP sú celosvetovo najčastejšie (> 60 %) spôsobené patogénnou mutáciou Val30Met v TTR géne (2, 3, 4, 6). V SR sme u všetkých symptomatických pacientov a presymptomatických jedincov v 1 príbuzenstve s early-onset TTR FAP zistili patogénnu amyloidogénnu mutáciu Val71Ala v TTR géne (2, 6, 13, 14). Táto patogénna mutácia má zriedkavý výskyt, okrem SR bola opísaná vo Francúzsku, Belgicku a severnom Španielsku (5). V prvej slovenskej rodine s late-onset TTR FAP sme u symptomatických pacientov a presymptomatických jedincov zistili v TTR géne patogénnu mutáciu Ile127Val (11, 15). Všetci symptomatickí pacienti a presymptomatickí jedinci v druhej slo-

venskej rodine s late-onset TTR FAP majú potvrdenú v TTR géne amyloidogénnu patogénnu mutáciu Val50Met. U prvého pacienta v SR so sporadickou formou TTR FAP definitívnu diagnózu potvrdil nález amyloidogénnej patogénnej mutácie Ile127Val v heterozygotnom stave v TTR géne.

### Epidemiológia TTR FAP

Ochorenie má vzácny výskyt, jeho prevalencia nie je presne známa. V Európe je prevalencia FAP odhadovaná na menej ako jeden prípad na 100 000 populácie (4, 16). V Japonsku sa vyskytuje približne 1 prípad na 1 milión obyvateľstva (17). Ochorenie sa relatívne najviac vyskytuje v Portugalsku, Brazílii a vo Švédsku. Najväčší cluster ochorenia spôsobený patogénnou mutáciou Val30Met sa vyskytuje v severnom Portugalsku (Póvoa de Varzim a Vila de Conde), kde býva jeden prípad FAP na 538 jedincov (10). V roku 2007 bol založený medzinárodný longitudinálny observačný register pacientov s TTR FAP – Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) registry, do ktorého nahlasujú špecializované centrá pacientov s TTR FAP včítane presymptomatických pacientov s dokázanou patogénnou mutáciou v TTR géne (5). Cieľmi registra sú hodnotenia klinického priebehu ochorenia, TTR FAP genotypov, vzťahov genotypu a fenotypu, hodnotenia účinnosti transplantácie pečene, liečby tafamidisom a v poslednom období sa realizujú štúdie hodnotiace terapeutickú účinnosť patisiranu a inotersenu.

### Klinický obraz TTR FAP

Ochorenie sa manifestuje ako ťažká progredujúca motorická, senzitivná a autonómna polyneuropatia (3, 4, 6). Neliečená TTR FAP má infaustnú prognózu. Fakultatívne, skôr v zriedkavých prípadoch, sa TTR FAP môže manifestovať amyloidnou kardiomyopatiou, gastrointestinálnymi ťažkosťami (poruchy pasáže, nechutenstvo, chudnutie), nefropatiou a opacitami (depozitá amyloidu) v sklovci (3, 4, 5, 6, 9). U nami sledovaných pacientov sme ani v jednom prípade nezaznamenali echokardiografickým vyšetrením amyloidnú kardiomyopatiu, pacienti nemali ani žiadne príznaky ne-

fropatie. U niektorých našich pacientov sa pri očné vyšetrení zistili opacity v sklovci, subjektívne sa prejavovali znížením zrakovkej ostrosti. Všetci pacienti s manifestnou TTR FAP mali obťažujúce gastrointestinálne ťažkosti, na ktorých sa v rozhodujúcej miere podieľalo progredujúce poškodenie vegetatívnych nervových vlákien. V zriedkavých prípadoch môže byť fenotypická expresia TTR FAP predominantne kardiálna, čo môže spôsobovať diagnostické ťažkosti (3, 4, 6). V tejto situácii je nutné amyloidnú kardiomyopatiu diferenciálne diagnosticky odlišiť od kardiomyopatií inej etiológie.

### Polyneuropatické príznaky TTR FAP

V úvode sa ochorenie manifestuje senzitivnými a/alebo vegetatívnymi príznakmi (4, 6, 7, 18). Iničiálnymi príznakmi bývajú parestézie a bolesti, neskôr sa pridružujú poruchy taktilnej a hlbokaj citlivosti. Niekedy sú 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 niekedy prejavujú striedavými hnačkami a obštipáciou, najčastejšie je v popredí obštipácia a nauzea. Dôsledkom gastrointestinálnych porúch býva úbytok telesnej hmotnosti.

Motorické príznaky sa pridružujú neskôr. S progresívnym vývojom polyneuropatie sa vyvíjajú chabé parézy, nastáva 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 polyneuropatie TTR FAP (4, 6, 7): **Štádium 0.** Ide o presymptomatických pacientov, ktorí majú v rámci familiárneho výskytu ochorenia DNA diagnostikou zistené, že sú nositeľmi patogénnej mutácie v TTR géne. 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 šlachovo-okosticové reflexy sú v norme. Kondukčnými štúdiami sa u pacientov zisťuje postihnutie senzitivných nervových vlákien. Pacienti majú prítomné prvé vegetatívne príznaky, ku ktorým patrí aj fenomén tzv. „early satiety“ (včasná nasýtenosť). Pacienti nepocítujú hlad a cítia sa nasýtení už po malom množstve jedla. Včasným, ale nešpecifickým príznakom transtyretínovej FAP býva „syndróm karpálneho tunela“, spôsobený lokálnou akumuláciou amyloidu v oblasti n. medianus. Operačné riešenie je v tejto situácii neúčinné aj podľa skúseností niektorých našich pacientov. **Štádium II.** U chorých sú už prítomné motorické ťažkosti, svalová slabosť. Chôdza je možná ešte bez väčších problémov, bez opory. Dochádza k zväzňovaniu 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 oporu, palicu alebo francúzsku barlu. Dochádza k zreteľnej globálnej atrofizácii svalstva. Prítomné sú výrazné iritačné a zánikové poruchy citlivosti a prejavy vegetatívnej dysfunkcie. **Štádium IIIb.** Prítomné sú ťažké klinické príznaky TTR FAP. Výrazná je celková svalová slabosť, pacienti sú schopní chôdze len s dvomi francúzskymi barlami alebo s oporou druhej osoby. Majú globálne výrazne atrofické svalstvo, ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality, silné neuropatické bolesti a výrazné prejavy vegetatívnej dysfunkcie vrátane trofických zmien kože. Pacienti sú výrazne chudí, na čom sa podieľa nielen hypotrofizácia svalstva, ale aj malnutrícia, nedostatočný príjem potravy. **Štádium IV.** Ide o terminálne štádium. Pacienti sú imobilní, pripútaní na lôžko. Prítomná je ťažká chabá kvadruparéza až

**Obr. 1.** 33-ročný pacient s early-onset formou TTR FAP v II. – IIIa. funkčnom štádiu polyneuropatie so zreteľnou hypotrofizáciou svalstva



úplná kvadruplégia, svalstvo je extrémne vychudnuté. Pacienti majú ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality citlivosti a veľmi intenzívne neuropatické bolesti. Pacienti sú extrémne kachektickí, majú rôzne orgánové zlyhávania a rôzne sekundárne komplikácie. Psychicky bývajú vo veľmi zlom stave, v hlbokéj depresii so suicidálnymi sklonmi. Stručná klinická charakteristika funkčných štádií polyneuropatie pri TTR FAP je v tabuľke 1. Adams et al. v roku 2016 (European Network for TTR FAP) navrhli určitú modifikáciu klasifikácie TTR FAP, ktorá zohľadňuje celkovú závažnosť TTR FAP a vývojové funkčné štádiá polyneuropatie 0 – IV (7) – pozri tabuľka 2.

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, sekundárne zápalové komplikácie, orgánové zlyhania alebo kardiálne zlyhanie. Neliečené ochorenie končí úmrtím

**Obr. 2.** 33-ročný pacient s early-onset formou TTR FAP v II. – IIIa. funkčnom štádiu polyneuropatie s výraznými atrofiami svalstva predkolení



**Tab. 1.** Funkčné vývojové štádiá polyneuropatie pri TTR FAP

Štádium	
0	žiadne subjektívne ťažkosti, normálny neurologický nález, presymptomatickí pacienti
I	senzitivne iritačné a zánikové ťažkosti, vegetatívne príznaky (obstipácia, erektilná dysfunkcia)
II	motorické ťažkosti, chôdza ešte bez opory, hypotrofizácia svalstva
IIIa	chôdza s jednou palicou alebo s francúzskou barlou, atrofizácia svalstva, poruchy citlivosti
IIIb	chôdza s 2 francúzskymi barlami, výrazné parézy a atrofie svalstva, ťažké poruchy citlivosti
IV	imobilizačný syndróm, malnutrícia, kachexia

po 5 – 15 rokoch od manifestácie prvých príznakov, medián prežívania neliečenej FAP je nižší ako 10 rokov (4, 5, 6, 9).

### Diagnostika

TTR FAP je progresívna, zneschopňujúca, život ohrozujúca polyneuropatia. V súčasnosti je už ochorenie liečiteľné, preto je dôležité diagnostikovať ho vo včasnom štádiu. Pri diagnostikovaní FAP sme postavení pred dve klinické situácie (7, 8, 9, 11, 15):

1. Diagnostika TTR FAP u pacientov s familiárnym výskytom ochorenia v niekoľkých generáciách s autozómovo dominantným typom dedičnosti. U pacientov ide o závažné klinické obrazy senzitivno-motoricko-autonómnej polyneuropatie s chronic-

**Tab. 2.** Stupeň TTR-FAP podľa European Network for TTR FAP

Stupeň ochorenia	Celkový stav	Funkčné štádium polyneuropatie
Stupeň 0	Asymptomatický stav	0 Presymptomatický stav
Stupeň I	Lahké príznaky Motorické príznaky len na DK	I. Senzitívne príznaky II. Chôdza bez obmedzení
Stupeň II	Stredne ťažké postihnutie aj na HK Výrazné zhoršenie polyneuropatie Chôdza len s oporou	IIIa. Chôdza s 1 FB, palicou IIIb. Chôdza s 2 FB, 2 palicami
Stupeň III	Veľmi ťažké postihnutie Pripútaný na lôžko	IV. Imobilizačný syndróm Terminálne štádium polyneuropatie

ko-progredientným vývojom. V tejto situácii je vždy nutné myslieť na diagnózu hereditárnej formy TTR FAP, podľa veku pri vzniku ide o early-onset alebo late-onset formu TTR FAP. Dôkaz patogénnej amyloidogénnej mutácie v TTR géne DNA analýzou u členov príbuzenstva potvrdí definitívnu diagnózu hereditárnej formy TTR FAP.

- Oveľa zložitejšiu situáciu predstavujú sporadické formy TTR FAP spôsobené de novo mutáciami v TTR géne (3, 4, 5, 19, 20, 21). Klinicky sa najčastejšie manifestujú ako sporadické idiopatické, progresívne senzitivné motorické polyneuropatie axonálneho typu, pri ktorých sa nedarí zistiť príčina neuropatie. Sporadická de novo TTR FAP má variabilné klinické fenotypy, preto sa označuje aj ako „chameleon-like neuropathy“. Pozornosť treba venovať aj pacientom s progredujúcou axonálnou polyneuropatiou predominantne postihujúcou algickú a termickú citlivosť a pacientom s príznakmi syndrómu karpálneho tunela, najmä ak je obojstranný. Pre syndróm karpálneho tunela pri TTR FAP je charakteristické, že nereaguje na operačnú liečbu. Sporadická forma TTR FAP môže imitovať aj fenotypy CIDP, ktoré charakteristicky nereagujú na imunoterapiu. Pri sporadickej forme TTR FAP často chýbajú vegetatívne príznaky. Na diagnózu TTR FAP je nutné myslieť u pacientov, ktorí majú manifestné jeden alebo častejšie viaceré varovné klinické príznaky, tzv. „red flags“, ktoré uvádzame v tabuľke 3.

Diagnózu TTR FAP definitívne potvrdzuje DNA dôkaz patogénnej amyloidogénnej mutácie v TTR géne. V súčasnosti je známych > 130 patogénnych mutácií v TTR géne. Najčastejšou mutáciou pri TTR FAP je variant Val30Met,

ktorý sa celosvetovo vyskytuje u viac ako 60 % pacientov. V SR sme diagnostikovali u pacientov s early-onset formou TTR FAP vzácnu patogénnu mutáciu Val71Ala. U prvej slovenskej rodiny s late-onset TTR FAP sme zistili v TTR géne patogénnu mutáciu Ile127Val a u druhej slovenskej rodiny s late-onset TTR FAP definitívnu diagnózu potvrdil nález patogénnej amyloidogénnej mutácie Val50Met (11, 15).

## Liečba

**Transplantácia pečene.** Mutantná forma transtyretínu, ktorá spôsobuje TTR FAP, je produkovaná inak zdravou pečeňou. V 90. rokoch 20. storočia bola do liečby FAP na Karolinska inštitúte v Štokholme zavedená ortotopická transplantácia pečene s cieľom eliminovať produkciu abnormného transtyretínu, zabrániť tvorbe amyloidných depozít v periférnych nervoch a tým zastaviť progresiu ochorenia (22, 23). V SR sme transplantáciu pečene realizovali 3. 9. 2010 u 33-ročného pacienta s early-onset formou TTR FAP, keď ešte nebola k dispozícii žiadna medikamentózna liečba (6, 11). Po operácii sa klinická progresia early-onset formy TTR FAP u pacienta zastavila. Podľa viacerých štúdií sa najlepšie výsledky dosahujú u mladých pacientov s genotypom Val30Met, krátkym trvaním ochorenia a ľahkou polyneuropatickou symptomatológiou v čase transplantácie (5, 9, 22, 23, 24). Medián prežívania týchto pacientov sa predĺžil. Niektorí prví pacienti po transplantácii pečene prežívajú už vyše 20 rokov a dosiahlo sa u nich zastavenie progresie ochorenia. U niektorých pacientoch sa po transplantácii len zmiernili vegetatívne prejavy, iné príznaky klinického zlepšenia sa však nepozorovali. Benefity a riziká transplantácie pečene ovplyvňujú časový faktor (trvanie TTR FAP od vzniku po transplantáciu), kli-

**Tab. 3.** TTR FAP – varovné klinické príznaky („red flags“)

<b>Rodinná anamnéza polyneuropatie s autozómovo dominantným typom dedičnosti</b>
<b>Neurologické príznaky</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• parestézie</li> <li>• neuropatická bolesť</li> <li>• progredujúce senzitivné poruchy nejasnej etiológie</li> <li>• strata vnímania teploty</li> <li>• syndróm karpálneho tunela bez zjavnej etiológie, najmä obojstranný</li> <li>• svalová slabosť, chabé parézy</li> <li>• atrofizácia svalstva</li> </ul>
<b>Autonómne príznaky</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pocit včasnej nasýtenosti („early satiety“)</li> <li>• poruchy gastrointestinálnej motility (zápcha, striedajúce sa zápchy a hnačky, nauzea)</li> <li>• strata hmotnosti</li> <li>• erektilná dysfunkcia, vaginálna suchosť</li> <li>• ortostatická posturálna hypotenzia</li> <li>• potenie</li> <li>• ťažkosti s močením (dyzúria, inkontinencia...)</li> </ul>
<b>Poruchy videnia, zrakovej ostroti (opacity – depozitá amyloidu v sklovci)</b>
<b>Kardiálne ochorenie s hypertrofiou komôr bez prítomnosti arteriálnej hypertenzie</b>

nická závažnosť FAP, komorbidity, vek pacienta a nutnosť trvalej imunosupresívnej liečby. Prognosticky negatívnymi faktormi sú mutácie iného typu ako TTR Val30Met, dlhé predoperačné trvanie ochorenia, vegetatívna dysfunkcia, malnutícia (nízky body mass index) a výrazná polyneuropatia vyžadujúca oporu pri chôdzi (4, 5, 22, 24).

**Tafamidis.** Zásadný prelom v liečbe TTR FAP je spojený s tafamidisom – prvým farmakom, ktoré pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyretínu. Tafamidis sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transtyretínu. Zabraňuje disociácii tetraméru na monoméry a pôsobí inhibične na amyloidnú kaskádu (4, 6, 7, 25, 26, 27). Týmto mechanizmom tafamidis zabraňuje transformácii transtyretínu 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 (28). 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 v období 538 dní.

Po 6 týždňoch liečby tafamidisom sa zistilo, že 95 % pacientov malo stabilizovaný tetramér transtyretínu, 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 sa nemusel tafamidis vysadiť pre nežiaduce účinky. Európska lieková agentúra na základe docielených výsledkov odporučila tafamidis na liečbu včasnej TTR FAP (I. štádium) u pacientov nielen s mutáciou Val30Met, ale aj s ostatnými patogénnymi mutáciami v TTR géne (4, 9). Podľa odporúčaní European Network for TTR-FAP je liečba tafamidisom indikovaná pri stupni I TTR FAP s ľahkou senzitivnou a vegetatívnou symptomatológiou, prípustné sú aj ľahké motorické príznaky lokalizované len DK, bez postihnutia HK, s chôdzou bez obmedzenia (7). Cieľom včasnej ordinácie tafamidisu je odvrátiť, oddialiť vývoj periférnych neurologických príznakov. TTR FAP má variabilnú klinickú expresivitu, čo kladie do popredia význam pravidelného neurologického a elektromyografického sledovania asymptomatických, resp. presymptomatických jedincov s dokázanou mutáciou v TTR géne, ktorí sú kandidátmi na liečbu tafamidisom (4, 5, 6, 11, 14). Waddington Cruz et al. v roku 2018 referovali o výsledkoch 5,5-ročnej liečby u 71 pacientov, ktorí mali tafamidis 20 mg/deň ordinovaný v I. funkčnom štádiu polyneuropatie TTR FAP (26). Štúdiu sa zistili pozitívne terapeutické výsledky s významným ovplyvnením príznakov polyneuropatie, veľmi dobrý nutričný status a výborný bezpečnostný profil tafamidisu. Autori zdôrazňujú, že pri včasnej liečbe TTR FAP tafamidisom sa dosahujú dlhodobé priaznivé výsledky. Gertz et al. v prehľadovom článku v roku 2019 o súčasných možnostiach liečby TTR FAP potvrdzujú priaznivý efekt tafamidisu, ale upozorňujú, že u pacientov s niektorými patogénnymi mutáciami môže byť benefit tafamidisu variabilný (29).

V našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave sme v júli 2019 prvýkrát ordinovali liečbu tafamidisom u 29-ročného pacienta s hereditárnou

early-onset formou TTR FAP pri patogénnej amyloidogénnej mutácii Val71Ala v TTR géne. Matka pacienta zomrela na TTR FAP ako 37-ročná v roku 1997. Po dosiahnutí plnoletosti sa syn pacientky podrobil DNA analýze, ktorou sa potvrdila mutácia Val71Ala. Pacient bol 11 rokov asymptomatický, resp. presymptomatický. Podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry a World Peripheral Nerve Society sme pacienta pravidelne dispenzarizovali v 6-mesačných intervaloch. Hodnotili sme subjektívne ťažkosti, objektívny neurologický nálež, EMG nálež, senzitivný neurogram. V júni 2019 sa relatívne náhle objavili nepríjemné parestézie a bolesti v distálnych častiach nôh, akrálne na prstoch rúk, obstipácia, zníženie príjmu potravy a erektilná dysfunkcia. U pacienta došlo k manifestácii I. funkčného štádia polyneuropatie, ktoré je podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry a World Peripheral Nerve Society okamžitou indikáciou na liečbu tafamidisom. V minulosti bola naša žiadosť o zaradenie tafamidisu do zoznamu kategorizovaných liekov na MZ SR zamietnutá (na našom pracovisku máme v sledovaní ďalších 6 pacientov v presymptomatickom štádiu TTR FAP). Začiatkom júla 2019 sme požiadali s doložením všetkých relevantných dokumentov príslušnú zdravotnú poisťovňu o súhlas na úhradu registrovaného lieku tafamidis neuvedeného v Zozname kategorizovaných liekov pre poistencov. Administratívny proces prebehol rýchlo, pacient je od 27. 7. 2019 nastavený na liečbu tafamidisom 1 cps á 20 mg ráno.

**Diflunisal.** Podobne ako tafamidis účinkuje ako stabilizátor transtyretínu (30, 31). Diflunisal je nesteroidný protizápalový preparát, ktorý sa používal v USA v 70. rokoch, s výskytom nežiaducich účinkov. Zistilo sa, že in vitro diflunisal stabilizuje tetraméry transtyretínu a zabraňuje jeho transformácii na amyloid. Berk et al. v roku 2013 publikovali výsledky multicentrickej placebo kontrolovanej štúdie, ktorá hodnotila v porovnaní s placebo účinkov diflunisalu na progresiu TTR FAP (31). Zistili, že diflunisal v porovnaní s placebo redukoval progresiu klinických príznakov polyneuropatie. Neskôr sa potvrdilo, že diflunisal ako nesteroidný preparát má relatívne vysoký výskyt nežiaducich gastrointestinálnych, renálnych, kardiál-

nych a hematologických účinkov (29). Diflunisal sa v liečbe TTR FAP nepoužíva.

**Preparáty redukujúce transtyretín – Transthyretin protein knockdown (reduction) agents (gene silencing).** Patisiran a inotersen významne redukujú hladinu transtyretínu degradáciou TTR mRNA, hoci každý preparát vlastným špecifickým pôsobením (29, 32). Oba preparáty redukujú produkciu mutovaného transtyretínu a „divokého“ (wild-type) transtyretínu. Pri patisirane aj inoterse ne sa dokázala ich účinnosť u pacientov s early-onset a late-onset TTR FAP. Liečba je náročná. Preparáty majú odlišné zloženie, dávkovanie, premedikáciu a vyžadujú monitorovanie nežiaducich účinkov.

**Symptomatická liečba (4, 6, 24).** Z neurologického hľadiska býva indikovaná medikamentózna liečba neuropatickej bolesti – gabapentín, pregabalin, karbamazepín, amitriptylín – s variabilnou účinnosťou. Farmakologickú liečbu často vyžadujú poruchy gastrointestinálnej motility. Pri kardiálnom postihnutí je indikovaná liečba kardiálnych arytmií, prípadne kardiálneho zlyhávania. Prítomné bývajú, najmä v pokročilejších štádiách ochorenia, depresívne poruchy vyžadujúce adekvátnu medikamentóznú liečbu.

## Záver

TTR FAP sa vyskytuje ako hereditárne ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti podľa veku pri manifestácii v dvoch formách – early-onset forma a late-onset forma TTR FAP. Vyskytujú sa aj sporadické formy TTR FAP podmienené de novo mutáciami v TTR géne. International Society of Amyloidosis odporučila v roku 2018 používať novú nomenklatúru pre početné a heterogénne formy amyloidných fibrilárnych proteínov a pre klinickú klasifikáciu amyloidóz (33). Amyloidózy spôsobené amyloidom v dôsledku génových mutácií sa majú označovať len ako hereditárne, pojem familiárny sa používať nemá. Miesto názvu familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP) sa má používať termín hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia – ATTR-PN. Nová nomenklatúra sa začína uplatňovať v odbornej literatúre, preto budeme v budúcnosti o nej informovať bližšie. Hereditárne formy aj sporadickú formu

TTR FAP spôsobuje abnormný proteín transthyretín, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Transthyretín sa transformuje na amyloid, ktorý sa ukladá do periférnych nervov a spôsobuje ich progresívnu deštrukciu. TTR FAP sa klinicky prejavuje ako ťažká progredujúca motorická, senzitivná a autonómna polyneuropatia, neliečená má fatálnu prognózu. V súčasnosti je ochorenie už medikamentózne liečiteľné, preto je dôležité diagnostikovať TTR FAP vo včasnom štádiu. Včasné určenie správnej diagnózy TTR FAP a včasná ordinácia adekvátnej liečby významne zlepšujú prognózu pacientov s týmto ochorením. Tafamidis je prvý farmakologický preparát, ktorý účinne zabraňuje transformácii transthyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. Na základe odporúčania Európskej liekovej agentúry je tafamidis indikovaný na liečbu včasného I. štádia polyneuropatie pri TTR FAP. Patisiran a inotersen sú ďalšími farmakami účinnými v liečbe TTR FAP. Diagnostika sporadickej formy TTR FAP je veľmi náročná. Klinicky sa sporadické formy TTR FAP prejavujú heterogénnymi fenotypmi polyneuropatie. Najčastejšie sa sporadická forma TTR FAP manifestuje ako idiopatická progresívna senzitivno-motorická polyneuropatia axonálneho typu. Sporadická forma sa môže prejavovať aj ako bolestivá iritačná senzitivná polyneuropatia, najmä v iníciaľných štádiách, a môže imitovať rôzne fenotypy polyneuropatií vrátane CIDP. Prvý prípad sporadickej formy TTR FAP v SR sme diagnostikovali v roku 2018 u 71-ročnej pacientky s klinickým fenotypom idiopatickej chronickej axonálnej senzomotorickej polyneuropatie. Diagnózu sme definitívne potvrdili sekvenčnou analýzou TTR génu s nálezom patogénnej amyloidogénnej mutácie Ile27Val v heterozygotnom stave.

## Literatúra

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408–427.
- Chandoga J, Petrovič R, Špalek P. Genetické a metabolické aspekty patogenézy transthyretínovej amyloidózy. *Neurol prax*. 2017; 18 (S2): 18–21.
- 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.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, 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](https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31).
- 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.
- Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol prax*. 2013; 14: 296–300.
- Adams D, Suhr OB, Hund D, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg PK, Coelho T. from the European Network for TTR-FAP (ATTReuNET): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016; 29 (Suppl 1): S14–S26.
- Chao Ch, Hsueh W, Hung-Wei K, 2 Chun-Hua L, Jiang H, Chiang H, Lin WM, Yeh TY, Lin H, Ya-Yin Ch, Hsieh ST. Skin Nerve Pathology: Biomarkers of Premanifest and Manifest Amyloid Neuropathy. *Ann Neurol*. 2019; 85: 560–573.
- Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011; 12: 1086–1097.
- 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.
- Spalek P. Hereditary transthyretin amyloidosis - clinical forms, diagnostics and treatment. *Neurol prax*. 2017; 18 (S2): 21–22.
- Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Ando Y. Origin of sporadic late-onset hereditary ATTR Val30Met amyloidosis in Japan. *Amyloid* 2018; 25: 143–147.
- Špalek P, Skladaný L, Chandoga J, Cibulčík F. Familiárna amyloidná polyneuropatia – výskyt v SR, súčasné možnosti diagnostiky a aktuálne trendy v liečbe. *Ces Slov Neurol Neurochir*. 2012; 75/108: 524.
- Špalek P, Urminská I. Familiárna amyloid polyneuropatia v Slovak Republic. European Advanced Postgraduate Course on Transthyretin-Associated Amyloidosis. Porto, Portugal, May 13–17, 2013.
- Špalek P, Chandoga J. Projekt vyhľadávania pacientov s transthyretínovou amyloidnou polyneuropatiou v SR. *Neurológia* 2018; 13: 146–147.
- Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, Signate A, Vial C, Maisonobe 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.
- 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.
- Simmons Z, Specht ChS. The neuromuscular manifestations of amyloidosis. *Clin J Neuromusc Dis*. 2010; 11: 145–157.
- Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T from the European Network for TTR-FAP. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016; 19 (Suppl 1): S27–S35.
- Conceicao I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, Amass L. „Red-flag“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst*. 2016; 21: 5–9.
- Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011; 18: 53–62.
- Ericzon BG. Liver transplantation for TTR-FAP. In: *Advances and Research on TTR Amyloidosis: Improving Diagnosis, Improving Outcomes*. Barcelona 2013: 20–21.
- Suhr OB, Ericzon BG. Selection of hereditary transthyretin amyloid patients for liver transplantation: the Swedish experience. *Amyloid* 2012; 19 (Suppl 1): 78–80.
- Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid neuropathies. *Ther Adv Neurol Dis*. 2012; 6: 129–139.
- 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.
- Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5,5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2016; 23: 178–183.
- Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache LL, Le Corvoisier Ph, Azoulay D, Feray C, Damy T, Lefaucheur J-P. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol*. 2017; 264: 268–276.
- Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(5): 481–489.
- Gertz MA, Mauer mann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain and Behavior* 2019; 00: e01371. [doi.org/10.1002/brb3.1371](https://doi.org/10.1002/brb3.1371).
- Špalek P. Diflunisal – nová možnosť účinnej farmakologickej liečby familiárnej amyloidnej polyneuropatie? *Neurol prax*. 2014; 15: 46.
- Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, itchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda SI, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck JP; for the Diflunisal Trial Consortium. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310(24): 3658–2667.
- Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, Gollob J, Coelho T. Trial design and rationale for APOLLO, a phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017; 17: 181–193.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiya MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermark P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25: 215–219.

**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](mailto:peter.spalek@seznam.cz)

