

Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia: klinické formy, diagnostika a liečba

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB
Univerzitná nemocnica, Bratislava

Hereditárna amyloidná transtyretínová (hATTR) polyneuropatia je vzácné geneticky podmienené ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti spôsobené patogénnymi amyloidogénnymi mutáciami v TTR géne. Hereditárnu ATTR polyneuropatiu spôsobuje abnormálny proteín transtyretín (TTR), ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Patogénne amyloidogénne mutácie sú zodpovedné za destabilizáciu tetraméru TTR a asociáciu monomérov TTR do amyloidných formácií. Amyloid sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje ich deštrukciu. Hereditárna ATTR polyneuropatia sa manifestuje sa v dospelosti ako ťažká rýchlo progredujúca senzitivná, motorická a vegetatívna polyneuropatia. V rozvinutom štádiu polyneuropatie sú prítomné ťažké neurologické príznaky – výrazné chabé parézy až plégie, svalstvo je globálne atrofické, prítomné sú ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality, časté sú neuropatické bolesti 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 hATTR polyneuropatie priniesol tafamidis, ktorý pôsobí ako špecifický stabilizátor TTR, zabraňuje transformácii transtyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia sa vyskytuje v dvoch formách:

- Early-onset vzniká v mladom veku (25–35 rokov).
- Late-onset vzniká vo vyššom veku nad 50–60 rokov.

Sporadická forma amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie je spôsobená de novo mutáciami v TTR géne, má vzácny výskyt a je aj poddiagnostikovaná. Diagnózu všetkých 3 foriem definitívne potvrdzuje nález patogénnej amyloidogénnej mutácie v TTR géne. Prognóza pacientov so všetkými 3 formami ochorenia závisí od včasného určenia správnej diagnózy a včasnej ordinácie liečby. Na hATTR PN treba myslieť pri familiárnom výskyte polyneuropatie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Sporadické formy je nutné vyhľadávať najmä medzi pacientmi so sporadickými idiopatickými progresívnymi polyneuropatiami a s bolestivými iritačnými senzitivnými polyneuropatiami. V liečbe hATTR sa dosiahli významné liečebné úspechy pri ordinácii tafamidisu v najvčasnejšom štádiu polyneuropatie. Účinný liek je aj patisiran, ktorý redukuje transtyretín pôsobením na messenger RNA v TTR géne.

Kľúčové slová: hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia, amyloidogénne mutácie v TTR géne, klinická symptomatológia, DNA diagnostika, liečba

Hereditary amyloid transthyretin (hATTR) polyneuropathy – clinical forms, diagnostics and treatment

Hereditary amyloid transthyretin polyneuropathy is a severe and rare hereditary neuropathy with autosomal dominant inheritance with pathogenic mutations in TTR gene. hATTR polyneuropathy 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. hATTR polyneuropathy 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, neuropathic pains and severe symptoms of autonomic organ dysfunctions. hATTR polyneuropathy 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 hATTR polyneuropathy patients. Tafamidis acts as a specific TTR stabilizer, prohibits TTR transformation into amyloid and its deposition to peripheral nerves. The hereditary amyloid transthyretin polyneuropathy occurs in two forms:

- Early-onset has an onset in young age (25-35 years).
- Late-onset 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 rare, also undiagnosed, and usually manifesting as idiopathic sporadic progressive axonal polyneuropathy. The definitive diagnosis of all 3 hATTR polyneuropathy forms is confirmed by DNA evidence of pathogenic mutations in TTR gene. As hATTR polyneuropathy is a progressive, disabling and life-threatening polyneuropathy, it is important to secure an accurate diagnosis as soon as possible in familial and sporadic forms. It is important to suspect de novo ATTR polyneuropathy among patients with idiopathic progressive axonal peripheral neuropathies and painful sensitive neuropathies. Patients treated with tafamidis in an early stage of polyneuropathy have remarkable results achieved. Recently, patisiran, an RNAi therapeutic, showed to reduce significantly TTR level by degradation of mRNA in TTR gen.

Keywords: hereditary amyloid transthyretin polyneuropathy, amyloid mutations in TTR gene, transthyretin, clinical manifestations, DNA diagnosis, treatment

Úvod

Familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP) je veľmi závažná hereditárna polyneuropatia s autozómovo dominantným typom dedičnosti a vzácnym výskytom. Podľa novej nomenklatúry z r. 2018 sa pre toto ochorenie používa nový termín **hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia (hATTR PN)**⁽¹⁾. Nový názov jednak vystihuje, že ide o geneticky podmienené ochorenie spôsobené génovými mutáciami, a súčasne zdôrazňuje rozhodujúci význam abnormného proteínu transtyretínu (TTR) v patogenéze ochorenia. TTR sa transformuje do amyloidných formácií, ktoré sa ukladajú do všetkých periférnych nervov a spôsobujú ich deštrukciu.

Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia sa manifestuje v dospelosti ako ťažká rýchlo progredujúca senzitivná, motorická a vegetatívna polyneuropatia. Hereditárna ATTR polyneuropatia sa manifestuje vo dvoch formách:

1. Early-onset forma so vznikom vo veku 25 až 35 rokov.
2. Late-onset forma so vznikom vo veku nad 50–60 rokov.

Vzácnne sa vyskytuje aj sporadická forma ATTR PN, ktorú spôsobujú de novo mutácie v *TTR* géne. Všetky formy ochorenia boli ešte nedávno neliečiteľné s fatálnou prognózou. Pacienti zomierali do 10 rokov od manifestácie prvých klinických príznakov. V posledných rokoch sa docielili zásadné pokroky v objasňovaní patogenézy, mimoriadne sa zlepšila diagnostika a k dispozícii sú už účinné terapeutické postupy, ktoré významne a priaznivo ovplyvňujú prognózu pacientov. J. Chandoga v predchádzajúcom vynikajúco štruktúrovanom a odborne fundovanom článku prezentoval súčasné poznatky o genetických a biochemických aspektoch patogenézy transtyretínovej amyloidózy⁽²⁾.

Cieľom tohto článku je poukázať na klinickú symptomatológiu, klinické formy, klinickú penetranciu, klinickú a laboratórnu diagnostiku, význam identifikácie biomarkerov a na dosiahnuté pokroky v liečbe hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie.

Epidemiológia hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie

Ide o geneticky podmienené ochorenie s autozómovo dominantnou dedičnosťou. Ochorenie má vzácny výskyt, jeho prevalencia nie je presne známa. V Európe sa prevalencia hATTR PN odhaduje na menej ako jeden prípad na 100 000 populácie^(3,4). Výrazne najvyššiu prevalenciu má ochorenie v Portugalsku – 191,29/1 milión, relatívne vysoká je aj vo Švédsku – 26,78/1 milión^(5,6,7). V ostatných európskych krajinách je prevalencia ochorenia veľmi nízka: Bulharsko 3,80/1 milión; Slovensko 2,88/1 milión; Rakúsko 2,64/1 milión; Holandsko 1,70/1 milión; Nemecko 1,43/1 milión^(3,4,5,8). Vo viacerých európskych krajinách vôbec nie sú známe údaje o výskyte, resp. záchytnosti hATTR PN.

V niektorých častiach Európy má však hATTR PN endemicky veľmi vysokú prevalenciu. Najvyššia je v severnom Portugalsku 1631,50/1 milión, vo švédскеj Skeleftea 910,09/1 milión a na Malorke 56,09/1 milión^(6,7,8). Najväčší cluster hATTR PN spôsobený patogénnou mutáciou Val30Met sa vyskytuje v severnom Portugalsku (Póvoa de Varzim a Vila de Conde), kde je výskyt jedného prípadu na 538 jedincov⁽⁹⁾. Ochorenie má relatívne vysoký výskyt aj v populácii Brazílie, čo súvisí s podielom portugalských imigrantov na brazílskej populácii. V ostatných častiach sveta je prevalencia hATTR PN veľmi nízka. V Japonsku sa na 1 milión obyvateľstva vyskytuje menej ako 1 prípad ochorenia^(10,11).

Hereditárnu amyloidnú transtyretínovú polyneuropatiu spôsobuje transtyretín, abnormný proteín, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. *TTR* gén je lokalizovaný na 18 chromozóme (18q11,2–12), obsahuje 4 exóny^(4,12). Doteraz bolo v *TTR* géne identifikovaných > 150 amyloidogénnych patogénnych mutácií, ktoré sú zodpovedné za konformačnú zmenu a destabilizáciu tetraméru TTR do monomérov a následne do amyloidných formácií, ktoré sa ukladajú do všetkých periférnych nervov a spôsobujú postupnú progresívnu deštrukciu senzitivných, motorických a vegetatívnych nervových vlákien. Val30Met je najčastejšou amyloidogénnou patogénnou mutáciou v *TTR* géne, ktorá sa celosvetovo vyskytuje približne u 60 % pacientov s hATTR polyneuropatiou^(6,11,12,13,14). Naopak, niektoré patogénne mutácie v *TTR* géne majú vzácny výskyt. V SR sa najčastejšia mutácia Val30Met vyskytuje v dvoch rodinách s late-onsetom, v ďalšej rodine s late-onsetom sa vyskytuje mutácia Ile127Val. Najvzácnejšia amyloidogénna mutácia Val71Ala sa vyskytuje v príbuzenstve s early-onset vznikom.

Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia – klinický obraz

Podľa veku pri vzniku sa hATTR polyneuropatia delí na dve formy^(4,12,13,14,15):

- Early-onset so vznikom vo veku 25–35 rokov.
- Late-onset so vznikom vo veku nad 50–60 rokov.

Nosiči patogénnych amyloidogénnych mutácií majú cirkulujúci variant abnormného transtyretínu od svojho fetálneho obdobia, ale až do dospelosti bez vytvárania amyloidných depozícií a bez symptomatického ochorenia. Preto sa predpokladá, že vývoj hATTR polyneuropatie je pravdepodobne spojený s biochemickými faktormi starnutia^(4,9,14). Vplyv na klinickú expresivitu patogénnych mutácií v *TTR* géne majú aj epigenetické mechanizmy a vonkajšie vplyvy – strava, životné prostredie, životný štýl, chorobné procesy, lieky...^(4,9,14,16). 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.

Klinická penetrancia hATTR polyneuropatie a amyloidogénne mutácie v *TTR* géne

Obe hereditárne formy (early-onset a late-onset) sú celosvetovo najčastejšie (> 60 %) spôsobené patogénnou mutáciou Val30Met v *TTR* géne^(1,4,6,12,13,14,15,16). Aj v dvoch slovenských rodinách s late-onset formou sme zistili, že mutácia Val30Met je najčastejšou patogénnou mutáciou. U tretej slovenskej rodiny s late-onset vznikom sme zistili zriedkavú amyloidogénnu mutáciu Ile127Val. Klinická penetrancia tejto mutácie je u našich pacientov najmenej výrazná, prvé príznaky sa manifestovali až vo vysokom veku nad 65 rokov a progresia polyneuropatie je relatívne pomalá. Najzávažnejšie a najprogresívnejšie polyneuropatie aj s fatálnou prognózou sme zaznamenali v niekoľkogeráčnom príbuzenstve s early-onset formou podmienenej amyloidogénnej mutácie Val71Ala v *TTR* géne^(9,13).

Medzi early-onset a late-onset formami sú významné klinické rozdiely nielen vo veku, ale aj v druhu a intenzite subjektívnych polyneuropatických ťažkostí (tabuľka 1).

U pacientov so skorým vznikom pred 30 rokom života sú ako prvé postihnuté distálne malé myelinizované a nemyelinizované nervové vlákna sprostredkujúce algické a termickú citlivosť^(4,6,14,15,17). Tieto poškodenia sa manifestujú nepríjemnými parestéziami, dyzestéziami, alodýniou, hyperalgéziou alebo spontánnym bolesťami v nohách a zníženou termickou citlivosťou. K prvotným príznakom patrí aj subjektívny pocit „včasnej nasýtenosti“ („early satiety“), ktorá je spojená s nedostatočným príjmom potravy. Poruchy gastrointestinálnej motility sa obvykle prejavujú striedavými hnačkami a obstipáciou, niekedy je v popredí obstipácia alebo nauzea. Dôsledky gastrointestinálnych porúch zvyčajne znižujú úbytok telesnej hmotnosti. Neskôr dochádza k postihnutiu veľkých myelinizovaných senzitívnych a motorických nervových vlákien^(4,6,14,15,17). S progresívnym vývojom polyneuropatie sa vyvíjajú chabé parézy, výrazná atrofizácia svalstva a ťažké poruchy citlivosti. Objavujú sa a zhoršujú výrazné vegetatívne prejavy – ortostatická hypotenzia, neurogénny mechúr, retencia moču, impotencia a ťažká gastrointestinálna dysfunkcia. Ťažké postihnutie vegetatívnych nervových

Tabuľka 1. Klinické charakteristiky najčastejšej VAL30MET hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie

	EARLY-ONSET FORMA	LATE-ONSET FORMA
Klinická penetrancia	> 90 %	> 60 %
Vek pri vzniku	do 35 rokov	nad 50 rokov
Závažnosť polyneuropatie	++++	++
Vegetatívne príznaky	+++	±
GIT príznaky	+++	±
Kardiomyopatia	±	+

Obrázok 1. 33-ročný pacient s early-onset formou hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie v II-IIIa funkčnom štádiu polyneuropatie so zreteľnou hypotrofizáciou svalstva a chabými parézami svalstva DK.



vlákien sa prejavuje v pokročilých štádiách rôznymi orgánovými zlyhávaniami.

V klinickom vývoji hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie sa rozlišuje 5 funkčných štádií polyneuropati^(4, 13):

- Štádium 0. Ide o presymptomatických pacientov, ktorí majú v rámci familiárneho výskytu ochorenia DNA diagnostikou zistené, že sú nositeľmi patogénnej amyloidogénnej mutácie v *TTR* géne. V tomto štádiu pacienti nemajú žiadne subjektívne ťažkosti, objektívny neurologický nález je v norme, kondukčné štúdie senzitívnych a motorických nervových vlákien sú v norme.
- Štádium I. Pacienti majú senzitívne iritačné a zánikové ťažkosti. Prvými príznakmi bývajú bolesti a poruchy termickej citlivosti z postihnutia tenkých nervových vlákien^(4,9,13,14,16). Lokalizované sú distálne na prstoch a chodidlách nôh, neskôr sa šíria proximálnym smerom. Chorí ešte nemajú žiadne motorické príznaky, svalová sila a šľachovookosticové reflexy sú v norme. Kondukčnými štúdiami sa u pacientov zisťuje

Obrázok 2. 33-ročný pacient s early-onset formou hereditárnej amyloidnej transtyretínovej v r. 2014 4 roky po transplantácii pečene (3.9.2010) so stacionárnym neurologickým nálezom v porovnaní s objektívnym nálezom v období operácie; Na koži brucha veľký obrátený ypsilon rez po transplantáčnom výkone.



postihnutie senzitivných nervových vlákien. U pacientov sa objavujú prvé vegetatívne príznaky, patrí k nim aj fenomén tzv. „early satiety“ (včasná nasýtenosť). Pacienti nepocitujú hlad, cítia sa nasýtení už po malom množstve jedla. Včasným, ale nešpecifickým príznakom transtyretínovej polyneuropatie niekedy býva „syndróm karpálneho tunela“ spôsobený lokálnou akumuláciou amyloidu v oblasti n. medianus. Operačné riešenie je v tejto situácii neúčinné.

- Štádium II. U chorých sú už prítomné zjavné motorické ťažkosti, svalová slabosť^(4,9,13,14,16,17). Chôdza je ešte možná bez väčších problémov, bez opory. Dochádza k zvýrazňovaniu existujúcich senzitivných a vegetatívnych príznakov, vyvíjajú sa svalové atrofie (**obrázok 1 a 2**).
- Štádium IIIa. Rýchlo progredujú motorické, senzitivné aj vegetatívne príznaky^(13,14,15,16). Motorické ťažkosti pacientov obmedzujú, pri chôdzi potrebujú oporu, palicu alebo francúzsku barlu. Dochádza k výraznej globálnej atrofizácii svalstva. Prítomné sú zreteľné iritačné a zánikové poruchy citlivosti a prejavy vegetatívnej dysfunkcie.
- Štádium IIIb. Prítomné sú už ťažké generalizované klinické príznaky polyneuropatie. Celková svalová slabosť je veľmi výrazná. Pacienti sú schopní chodiť len s dvomi francúzskymi barlami alebo s oporou druhej osoby. Prítomné sú výrazné svalové atrofie, ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality, neuropatické bolesti a výrazné prejavy vegetatívnej dysfunkcie. Pacienti sú extrémne chudí, na čom sa podieľa nielen hypotrofizácia svalstva, ale aj malnutícia, nedostatočný príjem potravy.

Tabuľka 2. Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia

Funkčné vývojové štádiá polyneuropatie

0 štádium

- presymptomatickí jedinci, nositelia amyloidogénnej mutácie v TTR géne
- žiadne subjektívne ťažkosti
- normálny neurologický nález

I. štádium

- neuropatické bolesti
- senzitivné iritačné a zánikové ťažkosti
- vegetatívne príznaky (obstipácia, hnačky, erektilná dysfunkcia...)

II. štádium

- motorické ťažkosti postihujúce DK, chôdza ešte bez opory, hypotrofizácia svalstva
- chabé parézy
- zhoršujúce sa poruchy citlivosti pre všetky kvality – iritačné a zánikové

IIIa. štádium

- zhoršená chôdza, možná len s francúzskou barlou
- zhoršovanie motorických funkcií HK, chabé parézy a vývoj svalových atrofií
- výrazné poruchy citlivosti pre všetky kvality, neuropatické bolesti

IIIb. štádium

- chôdza len s 2 francúzskymi barlami alebo pomocou 2 osoby
- ťažké generalizované chabé parézy, výrazná atrofizácia celého svalstva
- ťažké poruchy citlivosti, bolesti
- výrazné vegetatívne poruchy

IV. štádium terminálne

- imobilizačný syndróm
- extrémna malnutícia, kachexia
- ťažké poruchy citlivosti a bolesti
- orgánové zlyhávania
- sekundárne zápalové komplikácie
- úmrtie

- Štádium IV. Ide o terminálne štádium. Pacienti sú imobilní, pripútaní na lôžko. Prítomná je ťažká chabá kvadruparéza až kvadruplegia, pacienti sú extrémne vychudnutí. Majú ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality citlivosti, intenzívne neuropatické bolesti. Časté sú rôzne orgánové zlyhávania a sekundárne komplikácie. Pacienti bývajú psychicky vo veľmi zlom stave, v hlbokoj depresii, so suicidálnymi sklonnosťami. Stručné klinické charakteristiky všetkých 5 funkčných štádií polyneuropatie sú uvedené v **tabuľke 2**. Adams et al. v r. 2016 (European Network for TTR FAP) navrhli klasifikáciu TTR FAP (transtyretínovej familiárnej polyneuropatie)⁶, ktorá na jednej strane hodnotí celkovú stupeň/závažnosť TTR FAP, a na druhej strane 5 vývojových funkčných štádií polyneuropatie⁷ – **tabuľka 3**.

Iné systémové manifestácie hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie

Ochorenie sa manifestuje ako ťažká progredujúca motorická, senzitivná a autonómna polyneuropatia^(3,4,6). Fakultatívne, v zriedkavých prípadoch, sa hATTR PN môže manifestovať aj amyloidnou kardiomyopatiou, nefropatiou a depozitami amyloidu v sklovci^(3,4,12,13,14,16,17,18,19). Všetci naši pacienti sú podrobne kardiologicky vyšetrení, vrátane echokardiografického vyšetrenia (doc. MUDr. G. Kamenský, PhD.), ani u jedného pacienta sme nediagnostikovali amyloidnú kardiomyopatiu. V zriedkavých prípadoch môže byť fenotypická expresia hATTR polyneuropatie predominantne kardiálna, čo môže spôsobovať diagnostické ťažkosti. V tejto situácii je nutné amyloidnú kardiomyopatiu diferenciálne diagnosticky odlíšiť od kardiomyopatií inej etiológie. U 3 našich pacientov so zhoršeným videním oftalmológ zistil depozitá amyloidu v sklovci, po ich operačnom odstránení sa zrak zlepšil. Mnohí pacienti s manifestnou hATTR polyneuropatiou majú obťažujúce gastrointestinálne ťažkosti, ktoré sú spôsobené najmä progredujúcou léziou vegetatívnych nervových vlákien.

Prognóza neliečenej FAP je infaustná. Ochorenie má chronicko-progredientný vývoj, postupne sa zhoršujú všetky motorické, senzitivné a autonómne prejavy generalizovanej polyneuropatie. V terminálnom štádiu sú pacienti imobilní, majú výrazné svalové atrofie a sú extrémne kachektickí. Príčinou úmrtia býva terminálne štádium extrémne ťažkej senzitivno-motoricko-vegetatívnej polyneuropatie, sekundárne zápalové komplikácie,

Tabuľka 3. 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. Senzitivné príznaky II. Chôdza bez opory
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 Imobilizačný syndróm	IV. Imobilizačný syndróm Kachexia Terminálne št. polyneuropatie

Poznámka: klasifikácia hodnotí predovšetkým stupne závažnosti motorického postihnutia

orgánové zlyhanie alebo kardiálne zlyhanie. Neličené ochorenie končí úmrtím po 5–15 rokoch od manifestácie prvých príznakov, medián prežívania neliečenej hATTR PN je nižší ako 10 rokov^(4,6,13,14,16).

Diagnostika

Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia je progresívna, zneschopňujúca, život ohrozujúca polyneuropatia. V súčasnosti je už ochorenie liečiteľné, preto je veľmi dôležité diagnostikovať ho vo včasnom štádiu. Pri diagnostikovaní sme postavení pred dve zásadné klinické situácie^(4,9,14,15,18,20,21):

1. Pacienti s familiárnym výskytom polyneuropatie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. U pacientov ide obvykle o klinické obrazy senzitivno-motoricko-autonómnej polyneuropatie s chronicko-progredientným vývojom. V tejto situácii treba vždy myslieť na diagnózu hereditárnej amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie, podľa veku pri vzniku ochorenia ide o early-onset alebo late-onset formu. Dôkaz patogénnej amyloidogénnej mutácie v *TTR* géne DNA analýzou u jedného alebo viacerých členov rodiny potvrdí definitívnu diagnózu hereditárnej amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie.
2. Oveľa zložitejšiu situáciu predstavujú sporadické formy amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie spôsobené de novo mutáciami v *TTR* géne^(3,4,5,19,20,21). Sporadické formy sa najčastejšie manifestujú ako idiopatické progresívne senzitivno-motorické polyneuropatie axonálneho typu a ako bolestivé iritačné senzitivné polyneuropatie.

Pri určovaní správnej diagnózy treba mať na zreteli pacientov, ktorí majú vyjadrené jeden alebo viaceré varovné klinické príznaky tzv. „red flags“^(18,19) – pozri **tabuľku 4**. Diagnózu hereditárnej aj sporadickej formy polyneuropatie definitívne potvrdzuje DNA dôkaz patogénnej amyloidogénnej mutácie v *TTR* géne.

Tabuľka 4 Hereditárna transtyreťínová amyloidóza – varovné klinické príznaky (Red Flegs)

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

Liečba

- **Transplantácia pečene.** Mutantná forma transtyreťínu, ktorá spôsobuje amyloidnú transtyreťínovú polyneuropatiu, je produkovaná inak zdravou pečeňou. Koncom 20. storočia zaviedli na Inštitúte Karolinska v Štokholme do liečby ortotopickú transplantáciu pečene s cieľom eliminovať produkciu abnormného transtyreťínu, zabrániť tvorbe amyloidných depozít v periférnych nervoch, a tým zastaviť progresiu ochorenia^(3,4,16,22). V SR sme prvú transplantáciu pečene realizovali 3. 9. 2010 u 33-ročného pacienta s early-onset formou, keď ešte nebola celosvetovo k dispozícii žiadna medikamentózna liečba⁽¹³⁾. Po operácii sa u pacienta klinická progresia early-onset formy hereditárnej amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie zastavila. Podľa viacerých štúdií sa najlepšie výsledky dosahujú u mladých pacientov s genotypom Val30Met, krátkym trvaním ochorenia a ľahkou polyneuropatickou symptomatológiou v čase transplantácie^(3,4,14,16,22). Medián prežívania týchto pacientov sa predžil. Niektorí prví pacienti po transplantácii pečene prežívajú už vyše 20 rokov a dosiahlo sa u nich zastavenie progresie ochorenia. U iných pacientov sa po transplantácii len zmiernili vegetatívne prejavy, iné príznaky klinického zlepšenia sa nepozorovali. Benefity a riziká transplantácie pečene ovplyvňujú časový faktor (trvanie polyneuropatie od vzniku po transplantáciu), klinická závažnosť polyneuropatie, komorbidita, vek pacienta a nutnosť trvalej imunosupresívnej liečby^(3,4,14,15,16,22). Prognosticky negatívnymi faktormi sú mutácie iného typu, ako 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 hereditárnej amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie je spojený s tafamidisom – prvým farmakom, ktoré pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyreťínu^(23,24,25,26,27). Tafamidis sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transtyreťínu. Zabraňuje disociácii tetraméru na monoméry a pôsobí inhibične na amyloidnú kaskádu. Týmto mechanizmom tafamidis zabraňuje transformácii transtyreťínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov, prípadne do ďalších tkanív. V r. 2011 bola v USA ukončená pilotná štúdia s tafamidisom v súbore 127 pacientov s hATTR polyneuropatiou⁽²³⁾. Išlo o randomizovanú dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú multicentrickú štúdiu. Do štúdie boli zaradení pacienti vo včasnom štádiu ochorenia, ktorí mali DNA analýzou potvrdenú mutáciu Val30Met. 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 transtyreťínu, po 6 a 12 mesiacoch liečby ho mali stabilizovaný všetci pacienti⁽²³⁾. 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 v r. 2012 na základe docielených výsledkov odporučila tafamidis na liečbu amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie v I. funkčnom stupni polyneuropatie s ľahkou vegetatívnu a senzitivnú symptomatológiou pre pacientov so všetkými patogénnymi mutáciami v *TTR* géne^(4,9). European Network for TTR-FAP

(od r. 2016) schvaľuje liečbu tafamidisom tiež v I. funkčnom stupni polyneuropatie s ľahkou senzitivnou a vegetatívnu symptomatológiou, naviac sú prípustné aj ľahké motorické príznaky lokalizované len DK, chôdza musí byť bez obmedzenia a nález na HK musí byť v norme⁽⁴⁶⁾.

Cieľom včasnej ordinácie tafamidisu je odvrátiť, oddialiť vývoj periférnych neurologických príznakov. Polyneuropatia máva variabilnú klinickú penetranciu, čo zdôrazňuje význam pravidelného neurologického a elektromyografického sledovania presymptomatických jedincov s dokázanou mutáciou v *TTR* géne, ktorí sú kandidátmi na liečbu tafamidisom. Vyšetrenia, ktorými by mali byť presymptomatickí nosiči amyloidogénnych mutácií monitorovaní v pravidelných intervaloch, sú uvedené v **tabuľke 5**. Waddington Cruz et al. v r. 2018 referovali o výsledkoch 5,5-ročnej liečby u 71 pacientov, ktorí mali tafamidis 20 mg/deň ordinovaný v I. funkčnom štádiu polyneuropatie⁽²⁶⁾. Autori štúdie zistili pozitívne terapeutické výsledky s priaznivým ovplyvnením príznakov polyneuropatie, dobrý nutričný status a bezpečnostný profil tafamidisu. Autori však zdôraznili, že priaznivé výsledky sa dosiahli najmä u pacientov s veľmi včasnou ordináciou tafamidisu. V r. 2019 Gertz et al. v prehľadovom článku o všetkých súčasných možnostiach liečby hATTR polyneuropatie, pri tafamidise potvrdzujú jeho priaznivý efekt, ale upozorňujú, že u pacientov s niektorými patogénnymi mutáciami je klinický benefit tafamidisu menej výrazný⁽²⁷⁾.

Liečbu tafamidisom sme prvýkrát ordinovali v júli 2019 u 29-ročného pacienta s hereditárnou amyloidnou transtyreťínovou early-onset formou podmienenou mutáciou Val71Ala v *TTR* géne. Matka pacienta na ochorenie zomrela mladá, vo veku 37 rokov. Po dosiahnutí plnoletosti sa syn 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 nález, EMG nález, senzitivný neurogram vždy s normálnymi nálezmi. V júni 2019 sa náhle objavili nepríjemné parestézie a bolesti v distálnych častiach nôh, akrálne na prstoch rúk, obstipácia, zníženie príjmu potravy, úbytok na hmotnosti a erektilná dysfunkcia. U pacienta sme potvrdili manifestáciu I. funkčného štádia polyneuropatie, ktoré je podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry a World Peripheral Nerve Society okamžitou indikáciou k liečbe tafamidisom. Začiatkom júla 2019

Tabuľka 5. Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia. Pravidelné monitorovanie presymptomatických jedincov – nositeľov amyloidogénnych mutácií v *TTR* géne (v 6-mesačných intervaloch).

- Detailné anamnestické pátranie po subjektívnych ťažkostiach
- Podrobné neurologické vyšetrenie zamerané na periférny nervový systém
- Senzitivný neurogram
- Testovanie vegetatívnych funkcií
 - monitorovanie posturálneho tlaku
 - EKG Holter
 - sudomotorické testovanie
 - sympatiková kožná odpoveď
- Echokardiografia
- Kožná biopsia: neuropatia tenkých nervových vlákien, mikrokutánný amyloid

sme požiadali s doložením všetkých relevantných dokumentov príslušnú zdravotnú poisťovňu o súhlas k úhrade registrovaného lieku tafamidis neuvedeného v Zozname kategorizovaných liekov pre poisťencov. Administratívny proces prebehol rýchlo, pacient je od 27. 7. 2019 nastavený na liečbu tafamidisom 1 cps á 20 mg ráno. Stav pacienta sa asi po 3 mesiacoch liečby začal zlepšovať. Prvé ustúpili nepríjemné bolesti, zmiernili sa páľivé parestézie, upravila sa obstipácia, zlepšil sa príjem potravy, ale zatiaľ pretrvávajú erektilná dysfunkcia. Naša skúsenosť, aj niektoré výsledky štúdií nasvedčujú, že po nasadení tafamidisu u pacientov v I. funkčnom štádiu polyneuropatie, aj vzhľadom na možnosť existencie variabilnej klinickej penetrancie, nemusí dôjsť k úplnej klinickej remisii. U pacienta môžu pretrvávajúť reziduálne klinické príznaky a s absolútnou istotou nemožno vylúčiť aspoň veľmi pozvoľnú progresiu polyneuropatie^(25,27). Optimálnym riešením by mohlo byť **nájdenie spoľahlivých biomarkerov** už v presymptomatickom štádiu u jedincov s amyloidogénnou mutáciou. Odhalenie biomarkera by hypoteticky mohlo umožniť ordinovať tafamidis, aj ďalšie účinné lieky, už v latentnom presymptomatickom štádiu polyneuropatie. Perspektívnu metodiku sa javí kožná biopsia, ktorá môže detekovať neuropatiu tenkých nervových vlákien alebo detekovať ako biomarker kutánný amyloid^(28,29). Maia et al. (2020) len pred necelým mesiacom naznačili, že ľahkoreťazcové sérové neurofilamenty by mohli byť včasným biomarkerom hereditárnej ATTR polyneuropatie⁽³⁰⁾.

- **Diflunisal** účinkuje ako stabilizátor transtyreťínu podobne ako tafamidis^(31,32). Diflunisal je nesteroidný protizápalový prípravok, ktorý sa v USA v 70. rokoch prestal používať pre nežiaduce vedľajšie účinky. In vitro sa zistilo, že diflunisal stabilizuje tetraméry transtyreťínu a zabraňuje jeho transformácii na amyloid. Berk et al. v r. 2013 publikovali výsledky multicentrickej placebo kontrolovanej štúdie, ktorá hodnotila v porovnaní s placebo účink diflunisalu na progresiu polyneuropatie⁽³¹⁾. Zistili, že diflunisal v porovnaní s placebo redukoval progresiu klinických príznakov polyneuropatie. Neskôr sa potvrdilo, že diflunisal má relatívne vysoký výskyt nežiaducich gastrointestinálnych, renálnych, kardiálnych a hematologických účinkov⁽²⁷⁾. Diflunisal sa terapeuticky nepoužíva.
- **Patisiran a Inotersen** sú nové účinné prípravky redukujúce transtyreťín – ako tzv. transthyretin protein knockdown (reduction) agents (gene silencing). **Patisiran** je RNAi terapeutikum, ktoré redukuje signifikantne hladinu transtyreťínu degradáciou messengerovej RNA v *TTR* géne^(33,34,35,36). **Inotersen** je antisense nukleotid, ktorý inhibuje hepatálnu produkciu transtyreťínu^(27,37). Patisiran a inotersen dokázali klinickú účinnosť u pacientov s early-onset a late-onset formami polyneuropatie. V porovnaní s tafamidisom je v súčasnosti liečba patisiranom aj inotersenom náročnejšia a ekonomicky nákladnejšia.
- **Symptomatická liečba**^(4,12,13,14). Často je ordinovaná medikamentózna liečba neuropatickej bolesti – gabapentín, pregabalín, karbamazepín, amitriptylín s variabilnou účinnosťou. Farmakologickú liečbu často vyžadujú poruchy gastrointestinálnej motility. Pri kardiálnom postihnutí môže nutná liečba kardiálnych arytmií, prípadne kardiálneho zlyhávania. Pri depozitách amyloidu v sklovci, ktoré obmedzujú videnie, sa s úspechom realizujú operačné zákroky. Depresívne poruchy vyžadujúce adekvátnu psychiatrickú liečbu bývajú prítomné najmä u pacientov v pokročilejších štádiách polyneuropatie.

Záver

Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia (hATTR PN) má autozómovo dominantný typ dedičnosti, podľa veku pri manifestácii iničiálnych príznakov sa delí na early-onset a late-onset formu. Zriedkavo sa vyskytujú sporadické formy ochorenia podmienené de novo mutáciami v *TTR* géne. Podľa odporúčania International Society of Amyloidosis sa od roku 2018 amyloidózy spôsobené v dôsledku génovými mutácií majú označovať ako hereditárne, pojem familiárny sa už nemá používať. Preto sa miesto predchádzajúceho termínu „familiárna amyloidná polyneuropatia“ (FAP) používa názov hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia (hATTR PN). Hereditárne formy aj sporadickú formu spôsobuje abnormný proteín transtyreťín, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Transtyreťín sa transformuje v amyloid, ktorý sa ukladá do periférnych nervov a spôsobuje ich progresívnu deštrukciu. Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia sa klinicky prejavuje ako ťažká progredujúca motorická, senzitívna a autonómna polyneuropatia. Neliečené ochorenie malo fatálnu prognózu. V súčasnosti je

ochorenie už medikamentózne liečiteľné. Rýchle určenie správnej diagnózy a včasná ordinácia adekvátnej liečby významne zlepšujú prognózu pacientov. Tafamidis je prvý liek, ktorý pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyreťínu a účinne zabraňuje transformácii transtyreťínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. Patisiran a inotersen sú nové účinné farmaká, ktoré každé svojím osobitným mechanizmom, signifikantne redujú hladinu transtyreťínu.

Vyhlasenie o bezkonfliktosti: nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

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

Literatúra

- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25: 215-219.
- Chandoga J. Genetické a biochemické aspekty patogenezy transtyreťínovej amyloidózy. *Neurológia* 2020; 15: 5-14.
- 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, et al. 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).
- Adams D, Lozeron P, Theaudin M, et al. French Network for FAP. Regional differences and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012; 19(Suppl 1): 61-64.
- 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.
- Inés M, Coelho T, Conceicao I, et al. Epidemiology of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Portugal: A nationwide study. *Neuroepidemiology* 2018; 51: 177-182.
- Mazanec R. Epidemiologie a patogeneze transtyreťínové amyloidózy. 33. CSNZ. Praha 28. 11. 2019.
- Špalek P, Martinka I, Mattošová S, a kol. Prvý prípad sporadickej late-onset formy transtyreťínovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie v SR. *Neurol prax* 2019; 20 (4): 304-310
- Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci* 2008; 270: 133-140.
- Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, et al. Origin of sporadic late-onset hereditary ATTR Val30Met amyloidosis in Japan. *Amyloid* 2018; 25: 143-147.
- Simmons Z, Specht ChS. The neuromuscular manifestations of amyloidosis. *Clin J Neuromusc Dis* 2010; 11: 145-157.
- Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol praxi* 2013; 14: 296-300.
- Kapoor M, Rossor AM, Laura M, et al. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. *J Neuromusc Dis* 2019; 6: 189-199.
- Finsterer J, Iglseider S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 92-105.
- Adams D, Suhr OB, Hund D, et al from the European Network for TTR-FAP (ATTRreUNET): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29(Suppl 1): S14-S26.
- Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 1-9.
- Conceicao I, González-Duarte A, Obici L, et al. „Red-flag“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2016; 21: 5-9.
- Sekijima Y, Ueda M, Koike H, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 6-23.
- Špalek P, Chandoga J. Projekt vyhľadávania pacientov s transtyreťínovou amyloidnou polyneuropatiou v SR. *Neurológia* 2018; 13: 146-147.
- Koike H, Hashimoto R, Tomita M, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val-30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011; 18: 53-62.
- Suhr OB, Ericzon BG. Selection of hereditary transthyretin amyloid patients for liver transplantation: the Swedish experience. *Amyloid* 2012; 19(Suppl 1): 78-80.
- Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy – a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-792.
- Waddington Cruz M, Amass L, Keohane 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.
- Plante-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol* 2017; 264: 268-276.
- Waddington Cruz M. Tafamidis for autonomic neuropathy in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis: a review. *Clin Auton Res* 2019; 29 (Suppl1): 519-524.
- Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, et al. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behavior* 2019; 00: e01371. doi.org/10.1002/brb3.1371.
- Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, et al. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Ann Neurol* 2017; 82: 44-56.
- Chao Ch, Hsueh W, Hung-Wei K. Skin Nerve Pathology: Biomarkers of Pre-manifest and Manifest Amyloid Neuropathy. *Ann Neurol* 2019; 85: 560-573.
- Maia LF, Maceski A, Conceicao I, et al. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2020; 8: 1-6.
- Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al; for the Diflunisal Trial Consortium. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310 (24): 3658-2667.
- Špalek P. Diflunisal – nová možnosť účinnej farmakologickej liečby familiárnej amyloidnej polyneuropatie? *Neurol prax* 2014; 15: 46.
- Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, et al. 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.
- Hoy SM. Patisiran: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78: 1625-1631.
- Rizk M, Túzmen S. Patisiran for the treatment of patients with familial amyloid polyneuropathy. *Drugs Today* 2019; 55: 315-327.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22-31.