

ZAZNĚLO NA ON-LINE

**8. konferenci**  
**Neurologie pro praxi v Plzni**

28.–29. 4. 2021

**E-REPRINT**

**Projekt celonárodního  
screeningu hereditární  
transthyretinové amyloidové  
polyneuropatie v ČR**

# Projekt celonárodního screeningu hereditární transthyretinové amyloidové polyneuropatie v ČR

MUDr. Veronika Potočková (Neuromuskulární centrum, 2. LF UK a FN Motol, Praha)

*V současné době probíhá v ČR screening hereditární transthyretinové amyloidové polyneuropatie (hATTR). Česká republika tak následuje okolní státy, např. Rakousko a Slovensko, kde již byl screening realizován. hATTR je fatální onemocnění, které lze ovšem díky současným terapeutickým možnostem (tafamidis, patisiran, inotersen) při včasné zachytu léčit. Počet zachycených pacientů v ČR dosud neodpovídá předpokládané prevalenci tohoto onemocnění. To jsou hlavní důvody probíhajícího screeningu.*

## Hereditární transthyretinová amyloidová polyneuropatie

hATTR je autosomálně dominantně dědičné multiorgánové onemocnění způsobené mutací v genu pro transthyretin (TTR), která vede k nestabilitě struktury tetrameru transthyretinu a jejímž důsledkem je akumulace amyloidu v extracelulárním prostoru různých orgánů. První příznaky hATTR se objevují buď mezi 25.–35. rokem života (forma s časným nástupem) nebo až po 50. roce věku (forma s pozdním nástupem). Onemocnění se typicky manifestuje jako progresivní distální symetrická senzomotorická periferní neuropatie často provázená neuropatickou bolestí v kombinaci s hypertrofickou kardiomyopatií. Až šest let před multioorgánovou manifestací se můžeme setkat cca u třetiny pacientů s bilaterálním syndromem karpálního tunelu. Součástí klinického obrazu může být

také nevysvětlitelné hubnutí, renální anebo oční příznaky (1).

Průměrná prevalence hATTR je v Evropě je podle odhadů 5,2 : 1 milion (2, 3, 4). Existují však velké geografické rozdíly ve výskytu. V Evropě je největší výskyt v Portugalsku (191 : 1 milion), Švédsku (27 : 1 milion) a Bulharsku (44 : 1 milion). Screeningový program v Rakousku ukázala prevalenci 5 : 1 milion, na Slovensku 2,88 : 1 milion (1, 2, 3, 4). V ČR je prevalence zatím neznámá. V jednotlivých endemických oblastech se liší zastoupení mutací genu pro TTR, což je důvodem fenotypové heterogenity onemocnění. Ve Švédsku a Portugalsku převládá mutace Val30Met, v Bulharsku Glu89Gln.

## Projekt celonárodního screeningu hATTR

Projekt v ČR realizuje Neuromuskulární centrum FN Motol. Cílem projektu je vyhledat pacienty s polyneuropatií na podkladě hATTR, poskytnout jim dispenzární péči a zajistit včasnou léčbu. První fáze probíhá od února do listopadu 2021. Dosud bylo do neuromuskulárních center a vybraných neurologických ambulancí a oddělení rozdistribuováno téměř 300 vyšetřovacích kitů k odběru suché krevní kapky k identifikaci mutace genu pro transthyretin. Odebrané vzorky se shromáždí ve FN Motol, která zajistí jejich odeslání do laboratoře v Sofii (Bulharsko), kde proběhne vyhodnocení vzorků a v případě positivity stanovení konkrétního typu mutace v TTR genu. Podle odhadované prevalence by mohlo být v ČR zachyceno až 50 pacientů (5).

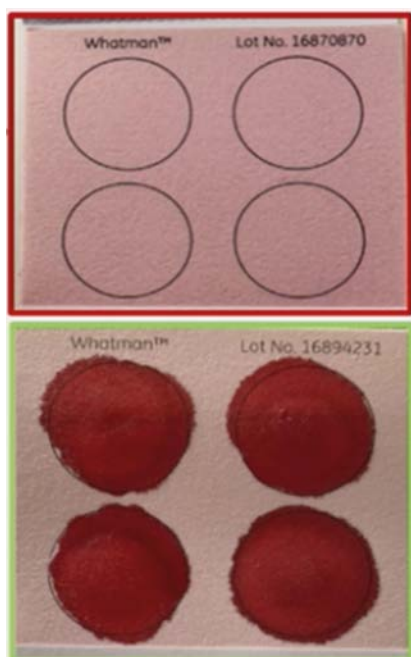
## U koho screening provádět

K vyšetření hATTR pomocí suché kapky jsou indikováni muži a ženy starší 30 let s progresivní symetrickou senzomotorickou polyneuropatií

neznámé etiologie, kteří mají nejméně jeden z varovných (tzv. red flag) příznaků (6–12):

- Kardiovaskulární:
  - blokády vedení vzruchu,
  - kardiomyopatie,
  - arytmie,
  - palpitace;
- Gastrointestinální:
  - nevysvětlitelný váhový úbytek,
  - časný pocit sytosti,
  - střídání zácpy a průjmu;
- Oční:
  - glaukom,
  - zákaly sklivce,
  - papilární abnormality;
- Poruchy funkce ledvin:
  - proteinurie,
  - renální selhání;
- Autonomní příznaky:
  - sexuální dysfunkce,
  - opakované infekce močových cest (z retence moči),
  - ortostatická závrať/synkopa,
  - abnormální pocení;
- Neuropatické příznaky:
  - spontánní bolest,
  - evokovaná bolest,
  - oboustranný syndrom karpálního tunelu,
  - ztráta taktilní, vibrační propioceptivní citlivosti,
  - nevýbavné myotatické reflexy,
  - snížená citlivost na tlak,
  - poruchy termického čítí,
  - hyperalgezie;
- Pozitivní rodinná anamnéza (není podmínkou!).

Obr. 1. Kartačka k odběru suché kapky krve



## Provedení vyšetření

Vyšetřovací kit obsahuje průvodní dopis s informacemi o projektu, kartičku k odběru suché kapky, instrukce k jejímu odběru, informovaný souhlas s genetickým vyšetřením (vyplní a podepíše pacient, potřebné jsou tři kopie) a žádanku k molekulárně-genetickému vyšetření. Do žádanky ošetřující lékař vyplní typ neuropatie a přítomné varovné příznaky u daného pacienta. Při odběru lze použít injekční stříkačku a pomoci přesně vyplnit čtyři odběrová pole na kartičce (obr. 1). Kartička se poté nechá zaschnout

až 8 hodin při pokojové teplotě (mimo přímé sluneční světlo).

## Postup v případě pozitivního výsledku

Ošetřující lékař obdrží po provedení testu dokument s výsledkem, zda pacient je či není nositelem mutace genu pro TTR, včetně informace o typu mutace (v případě pozitivity). U nosičů mutace s rizikem rozvoje hATTR polyneuropatie zajistí konzultaci, dispenzární péči a včasné zahájení léčby Neuromuskulární centrum ve FN Motol v Praze nebo ve FN Brno.

## Závěr

V případě, že máte v péči pacienta staršího 30 let s progresivní distální symetrickou senzomotorickou polyneuropatií nejasné etiologie a s alespoň jedním z varovných příznaků, obraťte se na nejbližší neuromuskulární centrum z důvodu vyšetření mutace genu pro TTR metodou suché kapky. Projekt zajišťuje Neuromuskulární centrum Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a hlavními koordinátorkami jsou MUDr. Veronika Potočková a zdravotní sestra Bc. Radka Maierová. Kontaktovat je můžete na [atrczech@gmail.com](mailto:atrczech@gmail.com) nebo na telefonním čísle 601 082 855.

## LITERATURA

1. Auer-Grumbach M, Retzl R, Ablasser K, Agis H, Beetz C, Duca F, Gattermeier M, Glaser F, Hacker M, Kain R, Kaufmann B, Kovacs GG, Lampl C, Ljevakovic N, Nagele J, Pözl G, Quasthoff S, Raimann B, Rauschka H, Reiter C, Skrahina V, Schuhfried O, Sunder-Plassmann R, Verheyen ND, Wanschitz J, Weber T, Windhager R, Wurm R, Zimprich F, Löscher WN, Bonderman D. Hereditary ATTR Amyloidosis in Austria: Prevalence and Epidemiological Hot Spots. *J Clin Med* 2020; 9(7): 2234.
2. Špalek P. Hereditární amyloidná transthyretinová polyneuropatie: klinické formy, diagnostika a léčba. *Neurologia* 2020; 15 (1): 17–23.
3. 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(1): 63–76.
4. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTRReu-

- NET). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016; 29(Suppl. 1): S3–S13.
5. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57(5): 829–837.
6. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, Sadeh M, Sarafov S, Tournev I, Ueda M. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid* 2019; 26(1): 3–9.
7. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(11): 991–1004.

8. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 31.
9. Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H. How to diagnose amyloidosis. *Intern Med J* 2014; 44(1): 7–17.
10. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28(1): 10–21.
11. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106(10): 528–540.
12. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21(1): 5–9.

Tento materiál je určen pouze pro zdravotnické odborníky a není určen pro tisk.

Výdej léčivého přípravku Vyndaquel je vázán na lékařský předpis.

Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku. Úplnou informaci o přípravku naleznete na [www.pfizer.cz/vpois](http://www.pfizer.cz/vpois).

Držitel rozhodnutí o registraci: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie.

Pfizer, spol. s r. o., Stroupežnického 17, Praha 5, tel. 283 004 111, fax 251 610 270, [www.pfizer.cz](http://www.pfizer.cz)

# Má váš pacient **symetrickou senzo-motorickou progresivní polyneuropatii** v kombinaci s alespoň **jedním či více z těchto klinických příznaků?** <sup>8</sup>



## Oční projevy <sup>1,2</sup>

Glaukom  
Zákaly sklivce  
Papilární abnormality



## Kardiovaskulární projevy <sup>1</sup>

Blokády vedení vzruchu  
Kardiomyopatie  
Arytmie  
Palpitace



## Neuropatické příznaky <sup>1,6,7</sup>

Spontánní bolest  
Evokovaná bolest  
Nebolestivé vjemy  
Oboustranný syndrom karpálního tunelu  
Ztráta taktilní, vibrační, proprioceptivní citlivosti  
Nevýbavné šlachy-svalové reflexy  
Snížená citlivost na tlak (pinprick test)  
Poruchy termální citlivosti  
Hyperalgezie

## Gastrointestinální projevy <sup>1,3</sup>

Nevysvětlitelný váhový úbytek  
Časný pocit sytosti  
Střídavé epizody zácpy a průjmu



## Poruchy funkce ledvin <sup>1,3</sup>

Proteinurie  
Renální selhání



## Autonomní příznaky <sup>1,4,5</sup>

Sexuální dysfunkce  
Opakované infekce močového traktu (retence moči)  
Ortostatická závrať/synkopa  
Abnormální pocení



Přítomnost těchto symptomů spolu s pozitivním genetickým testem mutace genu TTR může potvrdit diagnózu **familiární transtyretinové amyloidní polyneuropatie (ATTR-PN).** <sup>1</sup>

ATTR-PN (familiární transtyretinová amyloidní polyneuropatie); TTR (transtyretin)

REFERENCE: 1. Conceicao I, et al. *Amyloid* 2019, DOI: 10.1080/13506129.2018.1556156. [Epub ahead of print]; 2. González-López E, et al. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:991-1004; 3. Ando Y, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31. 4. Milani P, et al. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10:e2018022. 5. Mollee P, et al. *Intern Med J* 2014;44:7-17; 6. Siddiqi OK, et al. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:10-21; 7. Mohty D, et al. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:528-40; 8. Conceicao I, et al. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2016; 21:5-9.

Pfizer, spol. s r.o., Stroužeňnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

