

ZAZNĚLO NA

# 4. NEUROMUSKULÁRNÍM FÓRU

23.–24. 9. 2021

## E-REPRINT

### **Transthyretinová amyloidóza jako společné téma pro neurologa a kardiologa**

MUDr. Hana Poloczková, MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

# Transthyretinová amyloidóza jako společné téma pro neurologa a kardiologa

MUDr. Hana Poloczková<sup>1</sup>, MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

<sup>2</sup>Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Na 4. neuromuskulárním fóru v září 2021 zazněla přednáška podpořená společností Pfizer, která byla součástí dlouhodobého edukačního programu o transthyretinové amyloidóze (ATTR). MUDr. Poloczková a MUDr. Mazanec vysvětlili, že záchyt a diagnostika tohoto vzácného multiorgánového onemocnění vyžaduje mnohdy spolupráci neurologa a kardiologa, zejména pro výskyt negeneticky podmíněné tzv. „wild type“ formy ATTRwt. Časnému stanovení diagnózy může pomoci přítomnost varovných příznaků, které o několik let předcházejí závažnější neurologické a kardiologické poruchy. Mezi významné varovné signály patří oboustranný syndrom karpálního tunelu nebo nevysvětlitelná hypertrofie stěny srdeční komory. Přehled kardiologických projevů a diagnostiky ATTR doplnila MUDr. Poloczková kazuistikou 81letého muže se zjištěnou negenetickou variantou ATTRwt, u něhož byla nejprve zachycena arytmie, ovšem v kombinaci s řadou předcházejících varovných signálů.

## Transthyretinová amyloidóza

ATTR tvoří > 15 % všech amyloidóz. Rozlišujeme hereditární genetickou variantu (ATTRv) a negenetickou variantu (tzv. divoký typ – wild type, ATTRwt), která postihuje převážně muže nad 65 let věku a převažuje u ní kardiologické postižení (1, 2).

Hereditární ATTR je autozomálně dědičné fatální multiorgánové onemocnění, jehož výskyt vykazuje významné zeměpisné rozdíly. Nacházíme tzv. endemické clustery, v Evropě se jedná o Portugalsko, Švédsko a Bulharsko. Rozlišujeme onemocnění s časným nástupem příznaků, zhruba ve věku 25–35 let, a s pozdním nástupem po 50. roce věku. V ČR se spíše vyskytuje typ s pozdním nástupem. Častou manifestací je axonální periferní neuropatie s neuropatickou bolestí. Velmi suspektní je oboustranný syndrom karpálního tunelu bez jasné příčiny, který často předchází další orgánové příznaky. Suspektní je také kombinace neuropatie a hypertrofické kardiomyopatie. Postiženy jsou vždy i další orgánové systémy. Může jít o příznaky muskuloskeletální, gastrointestinální, psychiatrické, sudomotorické, renální anebo oční (3, 4, 5). Dnes je toto onemocnění již léčitelné, dostupné jsou registrované přípravky tafamidis (od roku 2011), patisiran a inotersen (od roku 2018).

ATTR je vzácné onemocnění s multiorgánovým postižením, o kterém mají lékaři převážně pouze teoretické znalosti, a proto je jeho vyhledávání obtížné. Podle nedávné studie navštíví před stanovením správné diagnózy ATTR většina pacientů nejméně tři lé-

kaře a délka trvání příznaků v době diagnózy přesahuje dva roky (5). Diagnostický proces značně zkracuje dobře odebraná rodinná anamnéza.

Studie, která proběhla v Rakousku v letech 2014–2019, identifikovala 43 případů ATTRv ve 22 rodinách s 10 různými patogenními mutacemi v TTR genu (mezi nejčastější mutace patřily 6× His108Arg, 3× Val113Leu a 3× Val50Met) (3).

## Zkušenost kardiologa s ATTRwt amyloidózou

Amyloidózy představují heterogenní skupinu onemocnění charakterizovanou extracelulárním ukládáním amyloidu do tkání a orgánů, který zde působí toxicky a vede k poruše jejich funkce. Při postižení myokardu vzniká tzv. srdeční amyloidóza, jejíž přítomnost má pro nemocného s amyloidózou prognostický význam. Až 95 % srdečních amyloidóz je součástí systémového postižení (6). Symptomy jsou dány stupněm infiltrace jednotlivých orgánů.

Srdeční projevy zahrnují:

- **srdeční selhání** se zachovanou systolickou funkcí (HFpEF), dušnost, pravostranné srdeční selhání (projevující se jako otoky a ascites), únavu a nevykonnost (LCO),
- **arytmie**, které se mohou manifestovat jako synkopy při bradykardii, atrio-ventrikulární blokádě, častá bývá fibrilace síní,
- **anginu pectoris** s normálním koronografickým nálezem,
- **aortální stenózu** (low-flow, low-gradient),

- **hypotenzi**, nebo také zdánlivě „vyléčenou hypertenzi“.

Postiženy jsou také jiné orgánové systémy, často se jedná o syndrom karpálního tunelu, mnohdy oboustranný, který předchází diagnózu amyloidózy o 5–15 let a objevuje se až u poloviny nemocných. Dalším projevem bývá stenóza spinálního kanálu v důsledku infiltrace ligamentum flavum, polyneuropatie, spontánní ruptura úponu bicepsu, renální postižení s rozvojem renální insuficience a proteinurií, gastrointestinální symptomy, jako je průjem/obstipace, úbytek tělesné hmotnosti, dále trombembolické komplikace nebo oční postižení.

## Diagnostika transthyretinové srdeční amyloidózy

Podezření na srdeční amyloidózu vzbuzují některé varovné známky, tzv. „red flags“ (6). Při echokardiografii se jedná o nevysvětlitelnou hypertrofii stěny komory přesahující 12 mm. Současně bývá přítomno ztlustění chlopního aparátu, stěny pravé komory a přítomen může být také perikardiální výpotek. Pacienti špatně tolerují léčbu β-blokátory a ACEI, které u nich navozují hypotenzi, špatně je tolerován také digitalis. Srdeční selhání bývá zpočátku se zachovalou ejekční frakcí a při podrobnějším echokardiografickém vyšetření se zhodnocením myokardiálního strainu, zjišťujeme ušetření apikálních segmentů levé komory. Zjištěna může být aortální stenóza. Při laboratorním vyšetření nacházíme nor-

mální poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru (kappa a lambda) a dlouhodobou elevaci NT-proBNP a troponinu T. Z dalších vyšetření je nutné provést EKG, na které je patrná snížená voltáž QRS komplexu (v rozporu s echokardiografickým nálezem hypertrofie), arytmie, např. fibrilaci síní, nebo známky prodělaného infarktu myokardu. Magnetická rezonance může významně přispět k diagnostice onemocnění, ale definitivně nedokáže diagnózu potvrdit nebo vyloučit. Vysokou specifitu (100 %) a senzitivitu (97 %) má scintigrafie (tzv. DPD scan), která v případě ATTR prokáže vychytávání 3,3-difosfophono-1,2 propanodi-karboxylové kyseliny značené techneciem<sup>99m</sup> (<sup>99m</sup>Tc-DPD) grade 2 nebo 3. Zlatým standardem vyšetření při diferenciální diagnostice srdeční hypertrofie je endomyokardiální biopsie, která má 100% specifitu a 98% senzitivitu (7). Diagnostický algoritmus u pacientů s klinickým podezřením na srdeční amyloidózu tedy zahrnuje neinvazivní vyšetření zahrnující stanovení poměru lehkých volných řetězců imunoglobulinů v séru a scintigrafické vyšetření. V případě nejasného výsledku je indikováno provedení endomyokardiální biopsie. Genetické vyšetření určí, zda jde o hereditární nebo divoký typ amy-

loidózy. Na ATTRwt je třeba pomýšlet zvláště u mužů po 60. roce věku se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí. Jde o poddiagnostikované onemocnění, které bývá dlouho asymptomatické i v pokročilém stadiu.

### Kazuistika

Muž narozený v roce 1940 byl od roku 2000 léčen pro hypertenzi čtyřkombinací anti-hypertenziv. Řadu let trpěl bolestmi bederní páteře s paresteziemi dolních končetin. V listopadu 2020 u něj byla zjištěna sinusová bradykardie a presynkopální stavy, v lednu 2021 fibrilace síní. Současně docházelo ke „zmírňování“ hypertenze, s postupným vysazováním antihypertenziv. Vzhledem k trvajícím fibrilacím byla plánována kardioverze, proto pacient podstoupil echokardiografické vyšetření, které odhalilo výraznou hypertrofii levé komory (tloušťka stěny 20 mm). **Doplněná anamnéza ukázala, že pacient prodělal v roce 2001 rupturu úponu m. biceps brachii a operaci pro syndrom karpálního tunelu (2009 vpravo a 2015 vlevo).** Další echokardiografické vyšetření potvrdilo koncentrickou hypertrofii levé komory s mírně sníženou systolickou funkcí a zachování apikální kontraktility při hodnocení globálního longitudinálního strainu levé ko-

mory (tzv. „apical sparing“). DPD scan ukázal vychytávání <sup>99m</sup>Tc-DPD grade 3, laboratorně byl zvýšený troponin T (42 ng/l), NT-proBNP (1 567 ng/l) a poměr volných lehkých řetězců kappa/lambda činil 1,45 (normální nález). MR srdce pacient nepodstoupil z důvodu klaustrofobie. Endomyokardiální biopsie prokázala silnou pozitivitu transthyretinu v depozitech amyloidu.

Tato kazuistika dokládá, že varovné známky ATTR (SKT oboustranně) se objevují několik let před srdeční manifestací. Včas stanovená diagnóza ATTR přitom umožní zahájit efektivní léčbu a výrazně zpomalit progresi nemoci, což má pro pacienta zásadní přínos.

### Závěr

ATTRv a ATTRwt představují společné téma pro neurologa a kardiologa. Podezření na některou formu amyloidózy mohou vzbudit varovné signály, tzv. „red flags“, které o několik let předcházejí závažnější kardiologické a neurologické manifestace. V současné době probíhá národní screeningový program ze suché kapky krve týkající se diagnostiky hereditární formy amyloidózy. Záchyt onemocnění, genetické i negenetické varianty ATTR, vyžaduje mezioborovou spolupráci.

### LITERATURA

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018; 25(4): 215–219.
2. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020; 132(23–24): 742–761.

3. Auer-Grumbach M, Rettl R, Ablasser K, et al. Hereditary ATTR Amyloidosis in Austria: Prevalence and Epidemiological Hot Spots. *J Clin Med*. 2020; 9(7): 2234.
4. Rintell D, Heath D, Braga Mendendez F, et al. Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1): 70.
5. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis:

- expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020; 21(1): 198.
6. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84(12 Suppl 3): 12–26.
7. Fontana M, Čorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(11 Pt 2): 2345–2356.

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

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

Nevysvětlitelný váhový úbytek  
Časný pocit sytosti  
Střídatvé 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



## 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, propioceptivní citlivosti  
Nevýbavné šlachosvalové reflexy  
Snížená citlivost na tlak (pinprick test)  
Poruchy termální citlivosti  
Hyperalgezie

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

PP-VIN-CZE-0067 ATTR-PN (familiární transthyretinová amyloidní polyneuropatie); TTR (transthyretin)

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. Mohity 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., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

