

Kryptogenní polyneuropatie – retrospektivní analýza

Transtyretinová familiární amyloidní polyneuropatie – diferenciálně diagnostická možnost

MUDr. Jana Junkerová, MUDr. Eva Kovalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění, Neurologická klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta OU, Ostrava

Retrospektivně jsme zhodnotili dva roky našeho diagnostického úsilí. Jednalo se o 25 pacientů s akutně či subakutně progredující polyneuropatií, jejíž etiologie zůstala u 22 případů nejasná i po využití veškerých dostupných diagnostických metod. Do úvah o etiopatogenezi s raritním výskytem určitě patří i transtyretinová familiární amyloidní polyneuropatie (TTR-FAP). Přestože se nám tuto diagnózu zatím nepodařilo detekovat, uvádíme stručný nástin choroby, zamyšlení nad výskytem této jednotky v našem regionu a možnosti její diagnostiky. Nabízíme srovnání v úspěšnosti odhalení složité/nejasné etiologie polyneuropatií a vybízíme k soustředěnému úsilí všimnout si systémových projevů a najít například TTR-FAP.

Klíčová slova: idiopatická/kryptogenní polyneuropatie, neuropatický syndrom se systémovými projevy, transtyretinová amyloidní polyneuropatie.

Cryptogenic Neuropathy – a retrospective analysis

Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy – differential diagnostic pathway

We retrospectively evaluated 2 years of our diagnostic efforts. The subjects of interest were 25 patients with acutely or subacutely progressing polyneuropathy, with the etiology remaining unclear in 22 of cases even after the use of all available diagnostic methods. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy, TTR-FAP, certainly belongs to the considerations of etiopathogenesis with a rare occurrence. Although we have not yet detected this diagnosis, we present a brief outline of the disease, reflections on the occurrence of this unit in our region and the possibilities of its diagnosis. We offer comparisons in the success of revealing the complex/unclear etiology of polyneuropathy and encourage a concerted effort to pay attention to systemic manifestations and find, for example, TTR-FAP.

Key words: idiopathic/cryptogenic polyneuropathy, neuropathic syndrome with systemic manifestations, transthyretin amyloid polyneuropathy.

Úvod

Progredující senzomotorická polyneuropatie axonálního typu, sporadická, idiopatická – může být konstatováním zkušených neurologů snáze popsána neurogenní lézí a pochopit její etiologii. Etiologicky nejasných, idiopatických či kryptogenních, je až 10 % z celkového počtu polyneuropatií. Nevíme, jaké je procento chyb-

ně zařazených polyneuropatií, nezdokumentovanou pravdou zůstává, že diabetes mellitus a vliv alkoholu jsou velmi nadužívanou etiologií polyneuropatie.

Díky pokroku na poli histopatologie, genetiky, imunologie a biochemie se nám otevírá možnost pochopit způsob poškození periferních nervů a identifikovat kauzální podklad škod.

Naše zkušenosti

Do spádu Centra pro diagnostiku a léčbu nervosvalových chorob FN Ostrava patří nejen Moravskoslezský kraj, druhý nejlidnatější region České republiky, ale i přilehlé oblasti jiných krajů. Toto území můžeme označit jako severní Moravu s odhadem populace 2,5 milionu osob.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Jana Junkerová, jana.junkerova@seznam.cz
Centrum pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění,
Neurologická klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta OU, 17. listopadu 1 790, 708 00 Ostrava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(4): 307–312
Článek přijat redakcí: 16. 6. 2020
Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2020

S atypicky probíhajícími, etiologicky nejasnými, kryptogenními polyneuropatiemi se setkáváme často, ať už jde o naše záchyty, či konzultace při diagnostických nesnázích kolegů ze vzdálených pracovišť. Využíváme všech dostupných metod k určení etiologie polyneuropatií. U subakutních či chronických neuropatií se známkami systémových orgánových komplikací, patří do diferenciálně diagnostické rozvahy i transtyretinová familiární amyloidová polyneuropatie (TTR-FAP).

Zpětně jsme vyhodnotili etiologicky komplikované či nejasné polyneuropatie ze tří diagnostických pracovišť, kterými disponuje Nervosvalové centrum FN Ostrava, za roky 2018 a 2019. Ve všech případech byla provedena komplexní diagnostika s odběrem anamnézy, klinickým neurologickým vyšetřením, provedením EMG v rozsahu stanoveném elektromyografistou s plnou funkční odborností v EMG a zajištěním laboratorních a paraklinických testů v rámci FN Ostrava či mimo ni.

Referujeme o případech, kdy nešlo o metabolické, dysimunní, endokrinní, zjevné toxické, paraneoplastické ani hematologické důvody vzniku polyneuropatie a u kterých nebyla pozitivní rodinná anamnéza. Zjištění monoklonální gamapatie, MGUS či AL amyloidózy z lehkých řetězců imunoglobulinů není v následujících počtech uváděno.

Tab. 1. Kritéria sledovaného souboru pacientů

Zařazující	Vylučující
Neznámá etiologie polyneuropatie Subakutní progrese potíží Rozvoj systémových komplikací	Poznaná etiologie polyneuropatie – metabolická, dysimunní, endokrinní, toxická, paraneoplastická, hereditární, hematologická – monoklonální gamapatie, MGUS, AL amyloidóza

Tab. 2. Typ EMG abnormality

Typ EMG abnormality	Počet pacientů
Normální nález	4
Axonální i demyelinizační abnormality	15
Čistě axonální abnormality	4
Čistě motorické abnormality	2

Tab. 3. Modalita poškozených nervových vláken

Modalita poškozených vláken	Počet pacientů
Převážně senzitivní	9
Proporcionálně senzitivní a motorická	11
Převážně motorická	5
Autonomní (vedle postižení senzitivních a motorických vláken)	9

Kritéria sledovaného souboru pacientů ukazuje tabulka 1.

Soubor za rok 2018 zahrnuje 12 a za rok 2019 13 nových etiologicky nejasných polyneuropatií, tedy dohromady 25, 11 mužů a 14 žen, s průměrným věkem 62,3 roku pro muže a 60,1 roku pro ženy.

Tabulka 2 ukazuje typ EMG abnormality a tabulka 3 modalitu postižených nervových vláken. Přesná kategorizace na primární axonální či primárně demyelinizační typ polyneuropatie je ve většině případů obtížná. S mírou zachycené patologické spontánní aktivity a neurogenní přestavby potenciálů motorických jednotek roste přesvědčení o primární axonopatii i v případech, kdy je významná porucha vedení.

Čtyři pacienti mají během sledovaného období normální elektromyografický nález a pro přítomnost neuropatie tenkých vláken svědčí anamnéza, klinické testy a u jednoho z těchto pacientů biopsie kůže.

Právě subakutní progrese potíží a rozvoj systémových komplikací je důvodem k zařazení do našeho souboru, záchyt pozvolna progredující neuropatie tenkých vláken je samozřejmě častější.

Výskyt autonomní dysfunkce jsme rekonstruovali z anamnestických dat. Nepochybná je u devíti pacientů (xerostomie, ortostatické potíže, dráždivý tračník, hyperhidróza, etiologicky nejasné urogenitální potíže), nicméně připouštíme vyšší výskyt při nedokonalém sběru dat. Interní komorbidit, které ale nelze prohlásit za příčinu postižení periferních nervů, jsou u 14

pacientů, u nikoho není zdokumentována hereditární neuropatie.

Klinická tíže polyneuropatie je z rekonstruovaných dat, nebyla sledována prospektivně. Nejvhodnější pro tento účel se nám zdá GBS Disability Scale, která velmi dobře odráží změnu funkčního stavu. Zpětné přiřazení stavu našich pacientů k této škále poskytuje alespoň hrubou představu o tíži polyneuropatie, přičemž u všech jsme hodnotili změnu za období jednoho roku. Nadpoloviční většina, 14 pacientů, měla v době vyšetření v Nervosvalovém centru potíže odpovídající 1–2 stupni GBS Disability Score, tedy mírné neuropatické potíže, bez omezení mobility nebo se schopností samostatné chůze 5 m přes volný prostor bez pomůcek, ale bez možnosti manuální práce či běhu. Jedenáct pacientů se dostalo k vyšetření v klinickém stavu odpovídajícímu stupni 3 a 4, tedy schopen chůze s pomocí či odkázan na sedačku či postel.

Výrazný úbytek hmotnosti (více než 10 kg během 6 měsíců) jsme zaznamenali u osmi případů.

Výčet diagnostických metod indikovaných k poznání etiopatogeneze polyneuropatie je v tabulce 4.

Odběr periferní krve k vyšetření hereditární amyloidózy v panelu genů s položkou TTR jsme provedli 21 × – odesláno do laboratoří Spadia, 6 × jsme vzorek s otázkou na amyloidózu zaslali do Ústavu pro dědičné a metabolické choroby (ÚDMP). Test na amyloidózu či přímo TTR-FAP podstoupili všichni pacienti s váhovým úbytkem a zaznamenanou autonomní dysfunkcí. Ani u jednoho pacienta nebyla suspekce na TTR-FAP potvrzena.

Tab. 4. Diagnostické metody indikované k poznání geneze polyneuropatie

Odbornost	Diagnostický test	Počet pacientů
Biochemie, imunologie, infektologie	komplexní vyšetření séra	25
	komplexní vyšetření likvoru	22
	vyšetření séra na adrenoleukoneuronopatii	4
	vyšetření séra na m. Fabry	7
	vyšetření séra na m. Pompe	22
Zobrazovací metody	NMR radixů, plexů, periferních nervů	14
Biopsie	kůže	8
	n. suralis	2
	slinné žlázy	0
Genetika	testy cílené na HSMN	12
	NGS – sekvenování nové generace	10
Posudkové lékařství	profesní rizika, toxiny, vibrace	3
Kardiologie	EKG, transtorakální či jícnová echokardiografie	20
Urologie	urodynamické testy	8
Interna	gastroenterologické vyšetření	10
Hematologie, hematologicko-genetické testy	test na hereditární amyloidózu	21

Na konci dvou sledovaných let zůstává s diagnózou kryptogenní progredující polyneuropatie 21 pacientů. Pouze u sedmi pacientů je stanovena pravděpodobná, nikoli jistá, diagnóza polyneuropatie a započala „specifická“ léčba. Tři pacienty vedeme jako CIDP a mají imunomodulační léčbu. U jednoho pacienta se domníváme, že příčinou neuropatie je malnutrice při úplném vyřazení živočišných bílkovin a u tří pacientů je polyneuropatie přičítána alkoholu, tyto pacienti mají režimová opatření.

S odstupem jednoho roku došlo ke zhoršení GBS Disability Score o 1 bod u osmi pacientů, o zhoršení o 2 body u tří pacientů, u dvanácti nedošlo ke změně skóre a dva se klinicky zlepšili o 1 bod.

Jednotkou, která patří do diferenciálně diagnostických rozvah, je **transtyretinová familiární amyloidová polyneuropatie TTR-FAP**. U našich pacientů se nám ji nepodařilo prokázat. Další text shrnuje základní informace o této raritní diagnóze a úvahy o výskytu v našem regionu.

Diskuze

Etiopatogeneze TTR-FAP

TTR-FAP je raritní AD dědičné onemocnění, známé minimálně 70 let (Špalek, 2013; Andrade, 1952). Nevratná systémová škoda je způsobena ukládáním amorfních amyloidových hmot vznikajících transformací produktu mutovaného genu pro transtyretin, dříve nazývaný prealbumin.

Transthyretin je plazmatický protein syntetizovaný v játrech, chorioideálním plexu, mozku a retině. Zastává transportní funkci pro thyroxin a retinol. Jeho gen je lokalizován na chromozomu 18. Bodová mutace tohoto genu vede k náhradě aminokyseliny jinou aminokyselinou, a tím k destabilizaci výsledného produktu, rozpadu tetrameru na monomery tvořící nerozpustné a neštěpitelné konglomeráty fibril. Tento materiál se hromadí v intersticiu periferních nervů, srdeční svaloviny, ledvin, sklivce, trávicího traktu, podkoží i jiných tkáních. Depozita amyloidu funkčně a strukturálně ničí tyto systémy, proces je nevratný a vede k selhání a smrti (Ando et al., 2013).

Dosud bylo v TTR genu popsáno víc než 130 amyloidogenních patogenních mutací, všechny mají AD typ dědičnosti s různým stupněm penetrance. Jejich fenotypy jsou heterogenní

a manifestace posunutá do dospělého až seniorského věku. Nové poznatky odhalují vliv epigenetických a vnějších vlivů na expresivitu patogenních mutací (Špalek et al., 2019; Kato-Motozaki et al., 2008).

Rozlišujeme tzv. early-onset TTR-FAP manifestující se kolem 25–35 let věku a late-onset TTR-FAP s manifestací kolem 50–60 let věku. Různé formy jsou kumulovány geograficky. V Portugalsku, Bulharsku a Švédsku se vyskytuje nejčastější varianta TTR Val30Met, v jiných regionech Evropy a Asie bylo zjištěno více než 30 rozdílných variant TTR (Adams, 2017).

Kromě TTR-FAP s AD typem dědičnosti se vyskytují i sporadické formy způsobené de novo mutacemi v TTR genu (Špalek, 2019; Ueda, 2018).

S transtyretinem je spojená také sporadická nedědičná forma amyloidózy – senilní systémová amyloidóza SSA, tzv. „wild type“ ATTR podmíněná depozicí divoké nemutované formy transtyretinu (Coelho, 2013). Postižení jsou většinou muži nad 60 let, přičemž se zvyšujícím se věkem výskyt rapidně narůstá. Klinicky převažuje kardiomyopatie, přičemž amyloid v srdečních stěnách je mnohdy sekčním nálezem (Ruberg, 2012). Tato forma TTR-FAP je výrazně poddiagnostikovaná (Špalek, 2019).

Prevalence TTR-FAP

Přehled o výskytu, genotypech, fenotypu a efektu léčby poskytuje registr pacientů s TTR-FAP Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) Registry, založený v roce 2007 (Plante-Bordeneuve et al., 2013). Šíření povědomí o amyloidózách a mezinárodní interakce zajišťuje i ISA – Society for Amyloidosis, formálně ustanovena v roce 2002.

TTR-FAP je velmi vzácné onemocnění, jehož přesnou prevalenci neznáme. Odhady pro evropskou populaci jsou méně než jeden případ na 100 000 (Ando et al., 2013; Špalek et al., 2019).

Vysoká fenotypová heterogenita způsobená polymorfismem, geografickými okolnostmi a jinými faktory komplikuje sběr dat.

Demografická data výskytu všech amyloidóz v regionu střední Evropy předpokládají, že v ČR ročně přibude 100 případů. Tato data dle sdělení hematologů rozhodně neodpovídají skutečnosti (Kufová et al., 2014).

Přímo TTR-FAP bylo v ČR zachyceno pouze několik. Dominující symptomatika se ve většině případů netýkala nervového systému, ale

šlo o odhalení etiologie kardiálního selhání (Kubánek et al., 2019). I tyto pacienti vykazovali neuropatii, podružnou vzhledem k prognosticky závažnějšímu postižení srdce.

Oproti České republice je na Slovensku záchytů pacientů s dědičnou early-onset, late onset i sporadickou formou TTR FAP referováno výrazně víc (Špalek et al., 2019).

Důvodem může být skutečný nízký výskyt TTR-FAP v české populaci, musíme ale připustit i nízký počet záchytů vlivem neznalosti jednotky nebo nevyužití všech dostupných diagnostických metod.

Klinika TTR-FAP

První neurologické projevy TTR-FAP jsou nevýrazné a nijak se neliší od polyneuropatií, za jejichž vznikem jsou metabolické, toxické či endokrinní vlivy postihující senzitivní a autonomní nervy.

Dříve, než se projeví difúzní polyneuropatické potíže, může na možnost TTR-FAP upozornit náhlý vznik syndromu karpálního tunelu, zejména je-li oboustranný a chybí předchozí expozice zátěži. Jde o jinou než čistě kompresivní příčinu neuropatie, což je příčinou častějšího neúspěchu operační léčby karpálního tunelu (Špalek et al., 2019).

Časným příznakem je neuropatická bolest, iritační a postupně zánikové senzitivní projevy na akrech končetin. Důležité, často opomíjené, příznaky jsou projevy autonomní dysfunkce – ortostatická hypotenze, xerostomie, syndrom suchého oka, hyperhidróza, gastrointestinální a urogenitální problémy. Později, ale s rychlou progresí, nastupuje motorický deficit. Oslabení svalové síly je doprovázeno těžkou hypotrofií příčně pruhovaného svalstva prakticky ve všech segmentech. Na výsledné kachexii se podílí nejen amyotrofie, ale i malnutrice z nedostatečného příjmu potravy, způsobeného syndromem časněho zasycení (early satiety) v rámci autonomní dysfunkce (Špalek, 2013). Krom postižení periferních nervů může dojít i k infiltraci centrálního nervového systému, leptomening, vzniku cerebrovaskulárních depozit, vedoucích k epileptickým záchvatům, demenci či cévním mozkovým příhodám (Laštovičková, 2011). Amyloid ve sklivci může způsobit poruchu zraku, depozita vedou k makroglosii a hluchotě (Kubánek et al., 2019). Stav progreduje k multiorgánovému selhání.

Diagnostika TTR-FAP

Prvním krokem je sérologické vyšetření. V žádance námi používané laboratoře je gen TTR jednou z položek panelu Hereditární amyloidózy a vzhledem k faktu, že se jedná o vyšetření geneticky podmíněné choroby, je třeba, aby pacient podepsal informovaný souhlas s provedením testu. K vyšetření je možno odeslat i likvor, výtěžnost z obou tělních tekutin je srovnatelná.

EMG je senzitivní ve smyslu zachytu axonální formy neuropatie, není však specifické a v běžném rozsahu provedení neumožňuje zaznamenat postižení autonomních nervů, mnohdy dominující.

Přítomnost amyloidu s 80% senzitivitou prokáže biopsie dysfunkční tkáň. Depozita amyloidu se pozitivně barví Kongo červení a v polarizovaném světle vykazují tzv. zelený dichroismus (Merlini et Belloti, 2003). Podezření na TTR-FAP je dobrým důvodem k provedení biopsie senzitivního periferního nervu, nejčastěji *n. suralis*. Častěji biopsovanými tkáněmi jsou slinné žlázy, bukální sliznice, rektální nebo střevní sliznice a podkožní tuk, jejich výtěžnost v průkazu TTR-FAP je vyšší než z vyšetření *n. suralis* (Špalek et al., 2019). Jde-li o suspekci na lokalizovanou formu amyloidózy TTR-kardiomyopatii provádí se krom NMR srdce i endomyokardiální biopsie (Paleček et Krejčí, 2019). U všech ostatních typů amyloidóz je dostatečné provedení echokardiografického vyšetření, s nálezem srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí a ztlustěním stěn srdečních komor s pravostrannou prevalencí, častým zachytem fibrilace síní a raménkových bloků. Velmi přínosnou neinvazivní metodou k průkazu amyloidu je NMR srdce, především v protokolu LGE – tedy s pozdním syčením kontrastní látkou. Specifické strukturální změny zachytí i celotělová scintigrafie, která je nejvýběžnější v módu DPD scintigrafie (s použitím ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylové kyseliny), umožňující rozeznat hereditární TTR amyloidózu od primární systémové (AL) amyloidózy v rámci monoklonální gamapatie (Kubánek et al., 2019).

Exaktní diagnostiku s přesným stanovením konkrétního typu mutace, tedy záměny aminokyselin poskytne genetické vyšetření. Metodou sekvenování nové generace NGS můžeme vyšetřit všechny dosud známé geny, což je při vysoké klinické suspekci užitečnější postup, než sekvenování genů jednotlivě. Zjištění patogenní amyloidové mutace je důvodem pro provedení

DNA analýzy u pokrevních příbuzných ve snaze najít další symptomatické či presymptomatické pacienty. Mnohem složitější je detekce fenotypově variabilních sporadických forem způsobených *de novo*.

Diferenciální diagnostika TTR-FAP

TTR-FAP je někdy označována jako „chameleon like neuropathy“ (Špalek, 2019). Musíme vyloučit primární systémovou (AL) amyloidózu v rámci monoklonální gamapatie, paraneoplastické polyneuropatie, porfyrii, CIDP nereagující na léčbu i atypické formy AIDP – AMAN, toxické a toxonutritivní polyneuropatie, HSMN, ale i RSM. Jednotka může splývat s diabetickou polyneuropatií, především s tzv. diabetickou neuropatickou kachexií.

Prognóza TTR-FAP

Neléčená TTR-FAP končí úmrtím 5 až 15 let od manifestace prvních příznaků, medián přežití neléčené FAP je nižší než 10 let (Špalek, 2013; Planté-Bordeneuve et al., 2013). Prognosticky negativními faktory je dlouhá doba do započetí léčby, míra vegetativní dysfunkce, malnutrice a samozřejmě vážné komorbidity. Kritická je míra kardiomyopatie.

Léčba TTR-FAP

Symptomaticky léčíme projevy orgánového selhání i příznaky polyneuropatie. Efektivním způsobem léčby je transplantace jater. V transplantovaných játrech nedochází k další syntéze mutovaného proteinu, což zpomalí progresi onemocnění a významně prodlužuje přežití. Zmírnění neuropatických projevů po transplantaci závisí na době trvání potíží, klinické závažnosti TTR-FAP, komorbiditách a věku pacienta (Špalek, 2013; Ericzon, 2013), nejlepší výsledky vykazuje genotyp Val30Met (Špalek et al., 2019). Provádějí se i kombinované transplantace více orgánů – jater a srdce či jater a ledviny. Tato léčba je vyhrazená pro formy amyloidózy způsobené mutovaným transthyretinem a vyžaduje následnou trvalou imunosupresivní léčbu. I pro pacienty s transplantovanými játry platí, že přežití limituje stupeň kardiální dysfunkce, kterou bohužel až u 30 % tento zákrok nezastaví (Špalek, 2013; Planté, 2011). Lokální depozita amyloidu v podkoží, či jiných dostupných lokalizacích, lze řešit chirurgicky. To se týká i operací karpálních tunelů, zákrok se nijak neliší od rutinně prováděných

operací, efektivita je však nižší. U postižení sklivce je prováděna vitrektomie.

Významný pokrok v léčbě TTR-FAP představuje tafamidis. Jedná se o benzoxazolový derivát, který se selektivně váže na vazebná místa TTR pro thyroxin a blokuje tak disociaci tetrameru na monomery s důsledkem vzniku amyloidu. Pilotní randomizovaná dvojité slepá studie TTR-FAP prokázala účinnost a bezpečnost léčby tafamidem. U všech léčených pacientů bylo dosaženo stabilizace onemocnění, u některých zlepšení nutrice a zmírnění funkčního poškození periferních nervů (Coelho et al., 2012). Tafamidis je indikován pro léčbu časné TTR-FAP, tedy s iritačními a zánikovými senzitivními projevy vč. neuropatie tenkých vláken a pro léčbu presymptomatických jedinců s prokázanou mutací TTR genu (Špalek et al., 2019; Ando et al., 2013). Publikovány byly i příznivé výsledky tafamidisu u TTR kardiomyopatií. Tafamidis je efektivní i u jiných forem TTR FAP než je nejčastější Val30Met (Maurer et al., 2018). Tento lék je v České republice k dispozici.

Doporučení pro vyhledávání TTR-FAP

Pozorný odběr anamnestických dat, včetně údajů svědčících o autonomní dysfunkci a přidružených orgánových poruchách, stejně jako pozornost rodinné anamnézy, by mohly přispět k odhalení etiologie polyneuropatií, které označujeme jako idiopatické/kryptogenní. Mysleme na to, že syndrom neuropatických bolestí při postižení tenkých vláken uniká EMG diagnostice, ale lze jej doložit biopsií kůže nebo korneální konfokální mikroskopií. Měli bychom více spolupracovat s kardiology a obecně lékaři jiných odborností a nahlížet na soubory příznaků našich pacientů komplexně. Ve snaze detekovat TTR-FAP jsou naše rezervy v indikaci biopsie slinných žláz, nervů či v rozsahu scintigrafických vyšetření.

Závěr

Schopnost rozpoznat etiologii procesů, jež nezapadají do obvyklých rámců, je úměrná pokrokům vědy, naší informovanosti a snaze využít méně obvyklé diagnostické postupy. I přesto zůstává část polyneuropatií etiologicky nejasná, idiopatická, kryptogenní, a tím pádem bez specifické léčby.

TTR-FAP patří do diferenciálně diagnostických rozvah u subakutně probíhajících polyneuropatií se systémovými příznaky, přesto se nám ji zatím nepodařilo u našich pacientů detekovat.

LITERATURA

1. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 1–9.
2. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz mW, Ericzon BG, Ikeda SI, LewisWD, Obici L, Plante-Bordeneuve V, rappezi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. Cloi.10.1186/1750–1172–8-31.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy, familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408–427.
4. 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: 63–67.
5. Ericzon BG. Liver transplantation for TTR-FAP. In: *Advances and Research on TTR Amyloidosis: Improving Diagnosis, Improving Outcomes.* Barcelona 2013: 20–21.
6. 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.
7. Kubánek M, Buncová M, Honsová E. Transthyretinová kardiomyopatie – významná příčina srdečního selhání s novými možnostmi diagnostiky a léčby. *Interní Med.* 2019; 21(2): 88–91.
8. Kuřová Z, Ševčíková S, Hájek R. Detekce hereditárních amyloidóz. *Klin. Biochem. Metab.* 2014; 22(43) No. 2: 65–69.
9. Laštovičková J. Hereditární amyloidóza s defektem transthyretinu a její neurologické projevy. *Neurol. praxi* 2011; 12(2): 142–144.
10. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanism of amyloidosis. *The New England Journal of Medicine.* 2003; 349: 583–596.
11. Maurer MS, Schwarz JH, Gundapaneni B. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 10007–1016.
12. Paleček T, Krejčí J. Studie ATTR-ACT: přelom v léčbě transthyretinové srdeční amyloidózy. *Interv Akut Kardiol* 2019; 18(1): 45–48.
13. 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.
14. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin TTR cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126(10): 1286–3000.
15. Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol. praxi* 2013; 14(6): 296–300.
16. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Cibulčík F, Chandoga J. Prvý prípad sporadickej late-onset formy transthyretinovej familiárnej polyneuropatie v SR. *Neurol. prax* 2019; 20(4).
17. 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.
18. 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.