

Hereditární amyloidóza s defektem transthyretinu a její neurologické projevy

MUDr. Jana Laštovičková

Neurologické oddělení, Oblastní nemocnice Kolín

Amyloidóza je skupina onemocnění charakterizovaná depozicí amyloidu ve tkáních. Hereditární amyloidóza s defektem transthyretinu patří mezi systémové amyloidózy, u kterých dochází k depozici defektního transthyretinu. Klinickému obrazu dominuje amyloidová polyneuropatie, vitritida, kardiomyopatie, postižení gastrointestinálního systému s malabsorbčním syndromem, hepatomegalie. Nejefektivnější terapií je transplantace jater, při které se odstraní místo syntézy patologické formy transthyretinu.

V kazuistice je popsána pacientka trpící tímto onemocněním a cesta, která vedla ke stanovení této diagnózy.

Klíčová slova: amyloid, hereditární amyloidóza s defektem transthyretinu, klinický obraz, diagnostika, terapie.

Transthyretin-related hereditary amyloidosis and its neurological manifestations

Amyloidosis is a group of diseases characterized by deposition of amyloid in tissues. Hereditary amyloidosis with defect of transthyretin is a disease with deposition of deficient protein transthyretin. Polyneuropathy, vitritis, kardiomyopathy, gastrointestinal disorder with malabsorption, hepatomegaly are dominant in the clinical picture. A liver transplantation is the most effective therapy, because the place of synthesis of deficient protein is removed.

I present the case of a woman suffering from this disease and describe the way, how her diagnosis has been proved.

Key words: amyloid, hereditary amyloidosis with defect of transthyretin, clinical picture, diagnosis, therapy.

Neurol. praxi 2011; 12(2): 142–144

Úvod

Amyloidóza je patologická jednotka, která zahrnuje několik onemocnění charakterizovaných extracelulární depozicí amyloidu v různých tkáních. Pojem amyloid se nevztahuje na konkrétní bílkovinu, ale vyjadřuje typ konformace nejčastějších bílkovin ve struktuře beta skládaného listu. Fibrily těchto bílkovin jsou velmi rezistentní na proteolýzu a jejich degradace je tedy velmi omezená. Symptomy onemocnění závisí na tom, který orgán či systém je postižen. Pacienta nejvíce ohrožuje srdeční selhávání při postižení myokardu a selhávání ledvin (Kelly, 2006).

Hereditární amyloidóza s defektem transthyretinu

Gen pro syntézu transthyretinu je lokalizován na 18. chromozomu, má čtyři exony. Při mutaci dochází k substituci jedné aminokyseliny jinou aminokyselinou. Mutace vedou k destabilizaci proteinu, který potom snadněji vytváří amyloidovou strukturu. Dosud bylo definováno více než 80 amyloidogenních variant, všechny autozomálně dominantně dědičné s různým stupněm penetrance. Varianty se projevují klinicky heterogenně podle toho, která aminokyselina je substituována. Mutovaný protein, ačkoliv je přítomný od narození, začne způsobovat příznaky onemocnění se zpožděním dvou až pěti dekád. Některé varianty hereditární amyloidózy jsou častější v určitých populacích, některé byly

popsány pouze v několika rodinách. Varianta Val 71 Ala, kdy 71. aminokyselina valin je nahrazena alaninem, se vyskytuje ve Francii a Španělsku a tato varianta byla prokázána i u naší pacientky, která pochází ze Slovenska.

Klinická manifestace hereditární amyloidózy s defektem transthyretinu

Hereditární amyloidóza postihuje především nervový systém, srdce, gastrointestinální trakt a oko.

U periferní polyneuropatie dochází k predilekčnímu postižení tenkých senzitivních vláken, což vede k poruše vnímání bolesti a tepla (pseudosyringomyelický syndrom). Může se vyvinout syndrom karpálního tunelu. Kraniální nervy jsou obvykle ušetřeny. Autonomní poruchy se projevují posturální hypotenzí, poruchami pocení, nalézáme Adieho zornici, časté jsou sfinkterové poruchy. Při postižení centrálního nervového systému dochází k infiltraci leptomening a vzniku cerebrovaskulárních depozit, která mohou vést k lézím způsobujícím epileptické záchvaty, demenci, subarachnoidální hemoragie.

Dále bývá patrné postižení srdce s kardiomyopatií, kardiomegalií a převodními poruchami. Postižení gastrointestinálního traktu se projevuje poruchami motility, malabsorbčním syndromem, bývá hepatomegalie. K očním příznakům patří infiltrace rohovky a corpus vitreum. Amyloidová

depozita jsou i v ledvinách, ale klinické postižení ledvin je u hereditární amyloidózy vzácné.

Terapie

V případě mutace genu pro syntézu transthyretinu je efektivní terapií transplantace jater. V transplantovaných játrech nedochází k další syntéze mutovaného proteinu a tím se omezí další progres onemocnění, především postižení nervového systému (Miřejovský, Bednář, 1994).

Transplantace jater v této indikaci se provádí od roku 1990. V jednotlivých případech již byla provedena i kombinovaná transplantace více orgánů. Transplantace srdce a jater se nabízí pro pacienty s těžkou kardiální amyloidózou (Schwarz et al., 2007). S úspěchem byla provedena i transplantace ledviny a jater.

Zajímavá je i možnost takzvané „domino transplantace“. Játra pacienta produkují abnormální protein, který je ale schopen fungovat v těle jiného příjemce a způsobí symptomy nemoci nejdříve za 30 let. Pro pacienta, který je na čekací listině na transplantaci jater, toto obvykle nepředstavuje problém. Takže játra pacienta s amyloidózou mohou být použita jako dárcovská pro jiného pacienta. Před úvahou o terapeutické transplantaci jater je nutné ověřit genetickým vyšetřením, že se skutečně jedná o mutaci transthyretinu. Pokud by depozita amyloidu byla tvořena nemutovaným

transthyretinem, byla by transplantace jater bez efektu.

Lokální depozita lze řešit chirurgicky například v případě syndromu karpálního tunelu. U vitritidy je efektivní vitrektomie. Amyloidová kardiopatie a postižení očí může progredovat i po transplantaci. V případě kardiálního postižení totiž může pokračovat depozice nemutovaného transthyretinu v myokardu (Benson, Kincaid, 2007).

Kazuistika

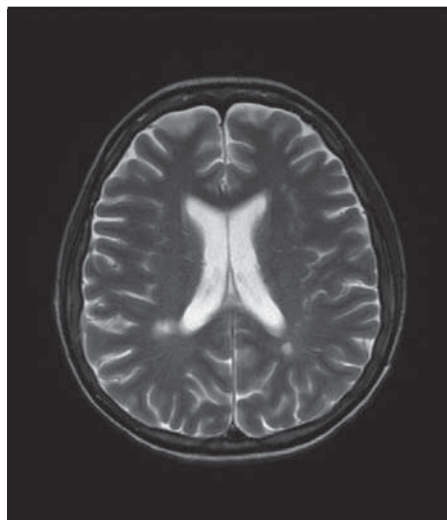
Pacientka, narozena 1966, byla na neurologii sledována od roku 1993 pro vertigo. Tehdy byl neurologický náález normální a potíže hodnoceny jako cervikogenní vertigo. V prosinci 2001 došlo ke zhoršení vizu na pravé oko, zhoršení vertiga. V neurologickém nálezu byly shledány živé reflexy C5–8 a L2–S2, areflexie břišní, jemný horizontální nystagmus při pohledu vpravo. Klinický obraz se jevil jako ataka demyelinizačního onemocnění typu RS. Pomocné vyšetřovací metodiky tuto diagnózu podpořily – víceložiskový náález na magnetické rezonanci mozku odpovídající demyelinizačnímu onemocnění, typický náález retrobulbární neuritidy na VEP, vzorec II při vyšetření izoelektrické fokusace likvoru. Po zaléčení pulzem kortikoidů intravenózně došlo ke zlepšení vizu a ustoupilo vertigo.

V září 2004 se opět zhoršily parestezie horních i dolních končetin, objevily se noční křeče v dolních končetinách, zhoršil se vizus na levém oku. Dle očního vyšetření diagnostikována vitritis vlevo a provedena vitrektomie. Vzhledem k paresteziím bylo doplněno EMG vyšetření. Náález svědčil pro těžkou smíšenou senzomotorickou polyneuropatii. Etiologie polyneuropatie nebyla jasná.

V té době však byla detailněji doplněna rodinná anamnéza, kterou pacientka dříve neznala. Našla totiž lékařské zprávy členů rodiny až v pozůstalosti. Dle této dokumentace sestra pacientky, která zemřela ve 37 letech, měla senzomotorickou polyneuropatii, dle biopsie periferního nervu náález atrofie, demyelinizace a intersticiální fibrózy. Dále trpěla projevy malabsorbního syndromu, na ECHO srdce měla náález odpovídající kardiální amyloidóze bez funkčního postižení. Otec pacientky zemřel ve 43 letech, v dokumentaci byl uveden syringomyelický syndrom a zmíněna též suspekce na výskyt amyloidózy u otceva bratra.

Pomocí biopsie n. suralis byla potvrzena suspekce na amyloidovou polyneuropatii. Genetické vyšetření pak potvrdilo mutaci genu pro transthyretin (substituce aminokyseliny Val

Obrázek 1. MR mozku – T2W



71 Ala). Vzhledem k potvrzené hereditární amyloidóze s defektem transthyretinu bylo provedeno komplexní interní vyšetření ke zhodnocení tíže orgánového postižení amyloidózy. Na ECHO srdce byl náález mírné koncentrické remodelace levé komory srdeční. Jiné orgánové postižené nebylo zjištěno.

U pacientky byla potvrzena diagnóza, u které je indikována léčba pomocí transplantace jater, a zároveň nebylo shledáno postižení, které by tuto léčbu znemožňovalo. Byla tedy zařazena na čekací listinu. V červnu 2006 byla úspěšně provedena transplantace jater. Byla provedena domino transplantace, takže i játra pacientky byla transplantována jinému pacientovi.

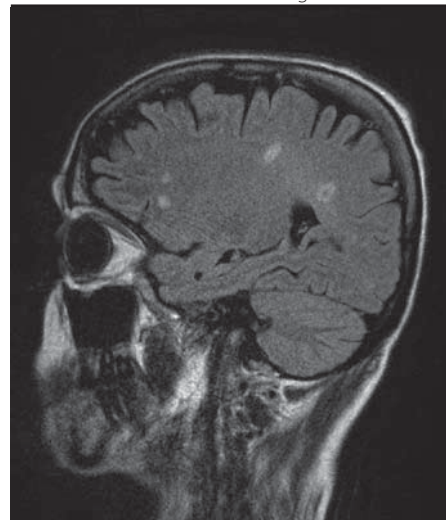
V srpnu 2008 došlo k náhlé změně psychického stavu se zrakovými halucinacemi, stavy dezorientace, produkcí bludů. Stavy byly zhodnoceny jako tranzitní deliria nasedající na organické postižení CNS. Do medikace bylo zavedeno neuroleptikum quetiapin a antidepresivum mirtazapin, po kterých došlo ke zlepšení psychiky a zároveň i zlepšení perorálního příjmu potravy. Na MR mozku v roce 2008 byla obdobně jako při předchozích vyšetřeních shledána vícečetná ložiska v bílé hmotě charakteru demyelinizace (obrázek 1, 2)

V neurologickém nálezu přetrvává výrazná povšechná svalová atrofie, na končetinách areflexie, chabá kvadruparéza s levostrannou převahou, taktilní a termická hypestézie. Nyní se pohybuje na invalidním vozíku, žije doma v péči rodiny. Pacientku v současné době obtěžují hlavně gastrointestinální komplikace s recidivujícími gastroenteritidami a malabsorbním syndromem.

Diskuze

Při sledování anamnézy pacientky postupně vyvstala otázka, zda je správná diagnóza de-

Obrázek 2. MR mozku – Flair sagitálně



myelinizačního onemocnění. Pokusím se na ni alespoň částečně odpovědět.

Klinický náález i pomocná vyšetření v roce 2002 s akutní retrobulbární neuritidou jednoznačně vedly k pomyšlení na diagnózu demyelinizačního onemocnění typu RS. Předchozí potíže pacientky byly zpětně zhodnoceny jako možné ataky.

Vzhledem k senzitivním projevům na končetinách bylo v roce 2004 doplněno i EMG vyšetření, které se ukázalo jako stěžejní pro další nasměrování diagnostiky. V kontextu doplněné detailní rodinné anamnézy bylo již pak stanovení diagnózy familiární amyloidové polyneuropatie snadné. Byl zvažován souběh obou onemocnění – demyelinizace a postižení nervového systému při amyloidóze. Výsledky pomocných vyšetřovacích metodik sice podporovaly diagnózu demyelinizačního onemocnění, ale při zpětném hodnocení v době, kdy již známe diagnózu amyloidózy, je klinický obraz i výsledky pomocných vyšetření z větší části vysvětlitelný i amyloidózou.

Asi nelze se 100% jistotou říci, zda pacientka má či nemá demyelinizační onemocnění typu RS, ale nyní se při znalosti dosavadního průběhu jejích symptomů a výsledků vyšetření kloním k názoru, že se o demyelinizační onemocnění nejedná.

Závěr

Amyloidóza je z medicínského hlediska onemocnění zajímavé, při jeho diagnostice i léčbě je nutná širší mezioborová spolupráce. Vystupuje tedy do popředí fakt, že vůči pacientovi bychom měli uplatňovat nejen odborný pohled z hlediska své specializace, ale také celostní pohled na organizmus, při kterém se stírají hranice jednotlivých medicínských oborů.

Chtěla jsem poukázat na tuto vzácnou diagnózu, se kterou se setkáme raritně, ale pokud

se nám podaří objasnit etiologii potíží a stanovit správnou diagnózu, může ten konkrétní pacient profitovat z následné léčby.

Dále stojí za pozornost to, že při pochybnostech a netypickém průběhu je potřeba se znovu zamyslet v širších souvislostech a případně revidovat i diagnózu, kterou jsme pokládali za velmi pravděpodobnou či téměř jistou.

Literatura

1. Benson MD, Kincaid JC. The Molecular Biology and Clinical Features of Amyloid Neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36(4): 411–423.
2. Brett M, Persey R, Reilly M, Revesz T, Booth DR, Booth SE, Hawkins PN, Pepys MB, Morgan-Hughes JA. TTR Leu 12 Pro is associated with Systemic neuropathic and leptomeningeal amyloidosis. *Brain* 1999; 122(2): 183–190.
3. Cavallaro T, Martone RL, Dwork AJ, Schon EA, Herbert J. The Retinal Pigment Epithelium is the Unique Site of Transthyretin Synthesis in the Rat Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1990; 31(3): 497–501.
4. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier Science (USA) 2002; 526: 1607–1611, 1620–1630.
5. Isselbacher K, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD. Harrison's Principles of internal medicine, London 1994: 2024–2028.
6. Kwan JY. Paraproteinemic Neuropathy. *Neurologic Clinics* 2007; 25(1): 47–69.
7. Kelly JJ. Neurologic complications of primary systemic amyloidosis. *Reviews in Neurological Diseases*. 2006; 3(4): 173–181.
8. Miřejovský P, Bednář B. Obecná patologie. Praha Karolinum 1994: 22–23.
9. Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Kowasaki S. Peripheral Nerves Regenerated in Familial Amyloid Polyneuropathy after Liver Transplantation. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(8_Part_1): 618–620.
10. Schwarz BG, Kuiper JJ, Klintmalm GB, Stone MJ, Schlusser JM. Combined Cardiac and Liver Transplantation for the Treatment of Familial Amyloidosis. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2007; 20(2): 146–148.
11. Ando Y, Araki S, Ando M. Transthyretin and Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Internal Medicine*. 1993; 32(12): 920–922.

Článek doručen redakci: 3. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2011

MUDr. Jana Laštovičková

Neurologické oddělení,
Oblastní nemocnice Kolín
Žižkova 146, 280 02 Kolín II
rosickaj@seznam.cz

