

TTR- FAP

**Транстиретин- Фамилијарна Амилоидна
Полиневропатија**



Науч. Соработник Д-р Иван Барбов
Универзитетска Клиника за неврологија-Скопје

Sweden

Val30Met: 95%
His88Arg: 2%
Ala45Ser: 0.5%

The Netherlands

Val30Met: 30%
Val71Ala: 25%
Tyr114Cys: 20%

Germany

Val30Met: 40–60%
Val20Ile: 8–22%

France

Val30Met: 63%
Ser77Tyr: 12%
Ser77Phe: 6%

Portugal

Val30Met: 99%
Val28Met: 0.8%
Arg50 and
Pro52: 0.2%

Spain

Val30Met: 72–100%
Val22Leu: 15%
E89K: 9%

Italy

Val30Met: 35%
Glu89Gln: 25%
Phe64Leu: 15%

Bulgaria

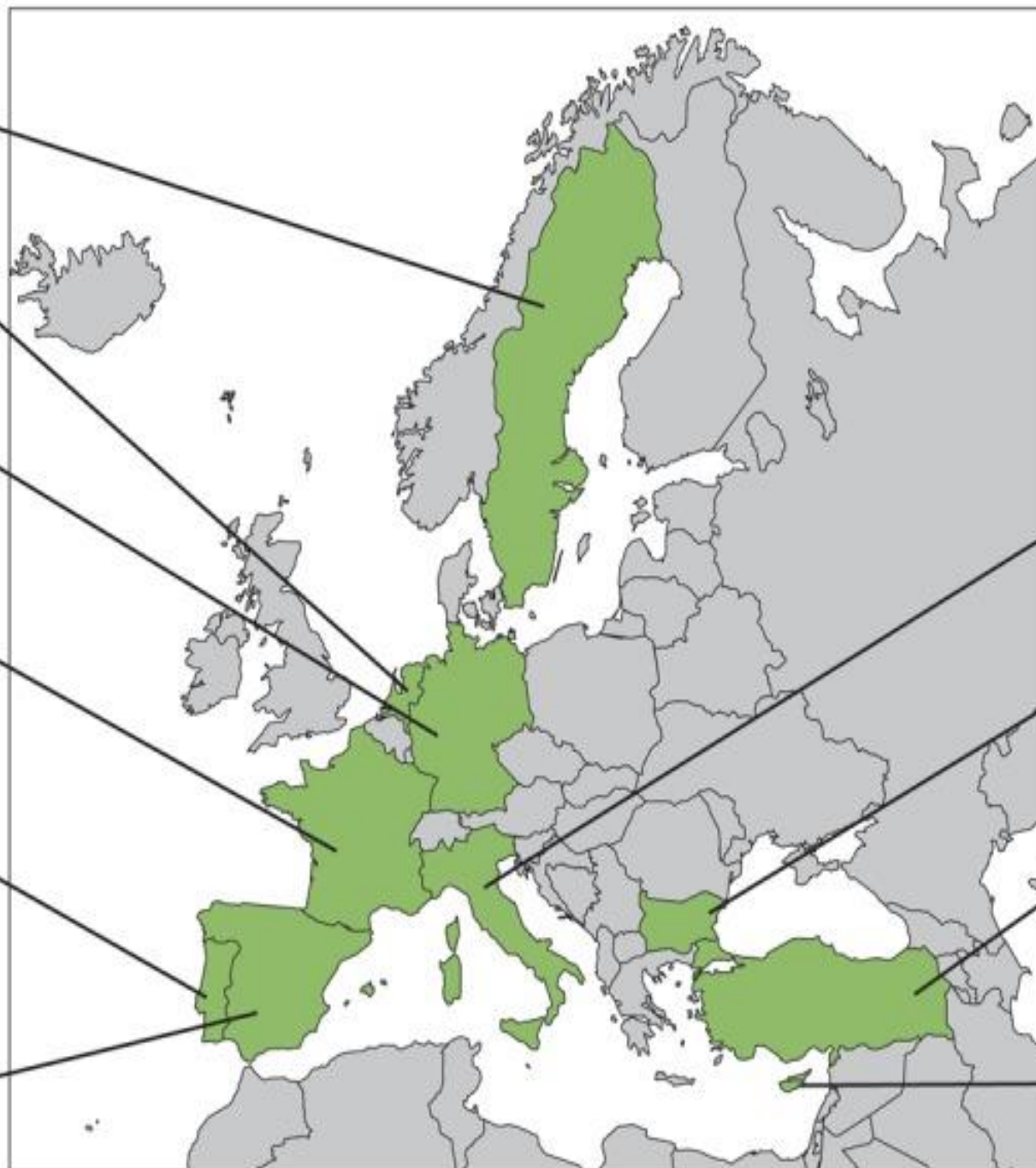
Glu89Gln: 81%
Val30Met: 10%
Ser77Phe: 7%

Turkey

Glu89Gln: 31%
Gly47Glu: 25%
Val30 Met and
Gly53Glu: 19% each

Cyprus

Val30Met: 100%





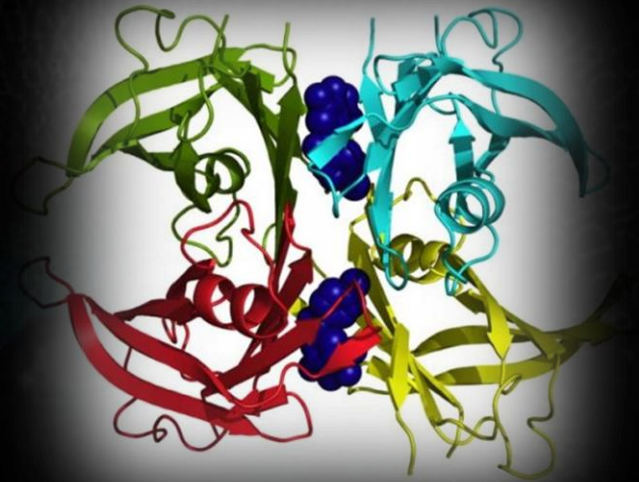
TTR-амилоидоза

..етиологија..патогенеза

AD наследна мутација во TTR ген

Транстиретин (TTR) транспортер на тироксин и Vit A

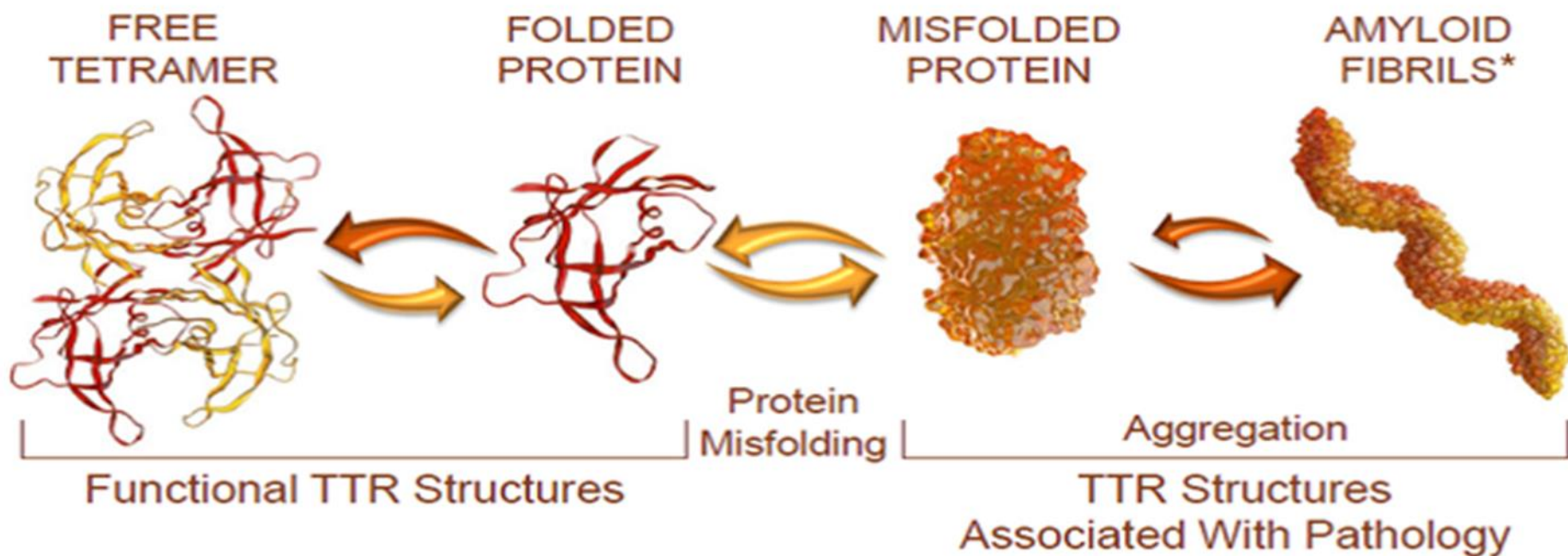
се произведува во црн дроб (>95%)



120 мутации
голема фенотипска варијабилност
дури и кај иста мутација во различни ендемски
краишта- различна клиничка експресија

TTR-амилоидоза

..етиологија..патогенеза



*Amyloid fibrils can be caused by a variety of toxic intermediates including small oligomers and amorphous aggregates

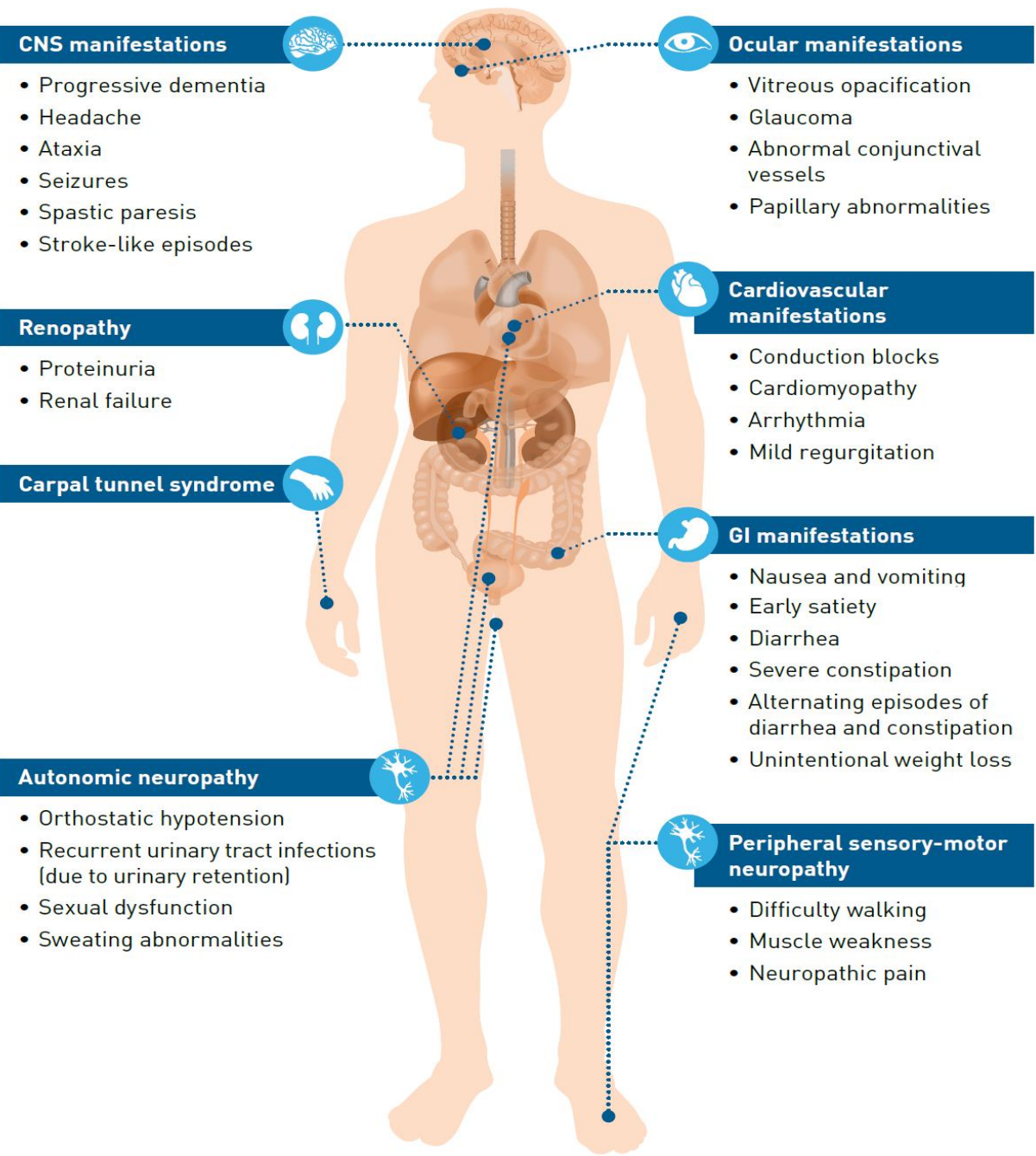


ТТН-амилоидоза

..клиничка слика..



FIGURE 1. Clinical Manifestations of hATTR Amyloidosis¹⁶



варијабилна
генотип
географски
кластер

возраст на
почеток на
симптоми

Мултисистемска
дегенеративна
болест



TTR-FAP

..клиничка слика..

Сензорни и моторни
симптоми/знаци на ГЕ
и ДЕ



површински
сензибилитет за
температура
парестезии
хипестезии
CTS
болка
Мускулна слабост

T
T
R

F
A
P

+ еден од
следните

Вртоглавица..несвестица
при вертикализација
Еректилна дисфункција
Дијареа/опстипација
Уринарна ретенција
/инконтиненција
Губиток на телесна тежина
аритмија

TTR-FAP

“RED FLAG”



Прогресивна
симетрична
сензо-моторна
полиневропатија

+ ≥ 1

!! Брза прогресија
Слаб/без одговор на терапија

+ фамилијарна историја

Рана автономна дисфункција
(еректилна дисфункција, постурална
хипотензија)

ГИ манифестации
(хронична дијареа, опстипација)

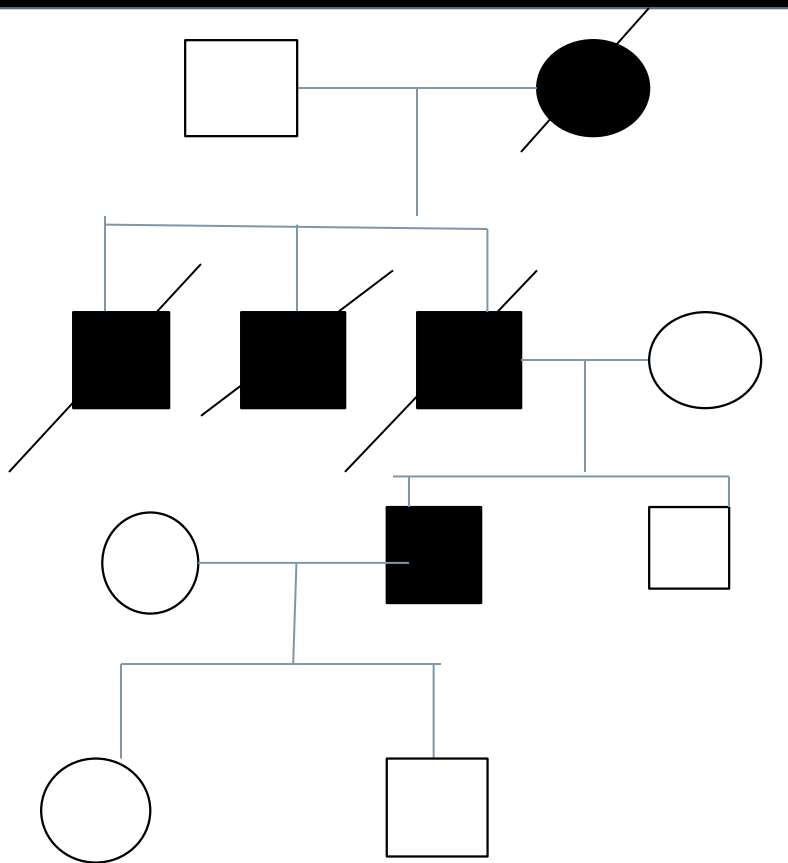
Необјаснет губиток на телесна тежина

Кардијални манифестации
аритмија, вентрикуларен блок,
хипертрофична кардиомиопатија

Билатерален CTS

Albuminuria
Витреозни опациитети

**+ генетско
тестирање TTR
мутација
Glu 109 Gln**



ПБ 53 г.маж

**Dg. CIDP 2 г. претходно,
Лекуван на НК со
кортикостероиди**

без терапевски успех

Губиток на тт 30 kg. за 1г.

**Генерализирана, претжно
дистална, хипотонична,
хипотрофична мускулна слабост
Испад на сензибилитет од
периферен тип(парестезии,
хипестезии, дизестезии)**

**CTS бил.- хируршки треман 5
г. претходно**

опстипација

**Еректилна дисфункција-3 г
претходно**

Прогресивен тек

++Фамилијарна историја



TTR-FAP

..клиничка слика..

Прогресивна, иреверзибилна сензо-моторна и автономна полиневропатија
аксонска дегенерација

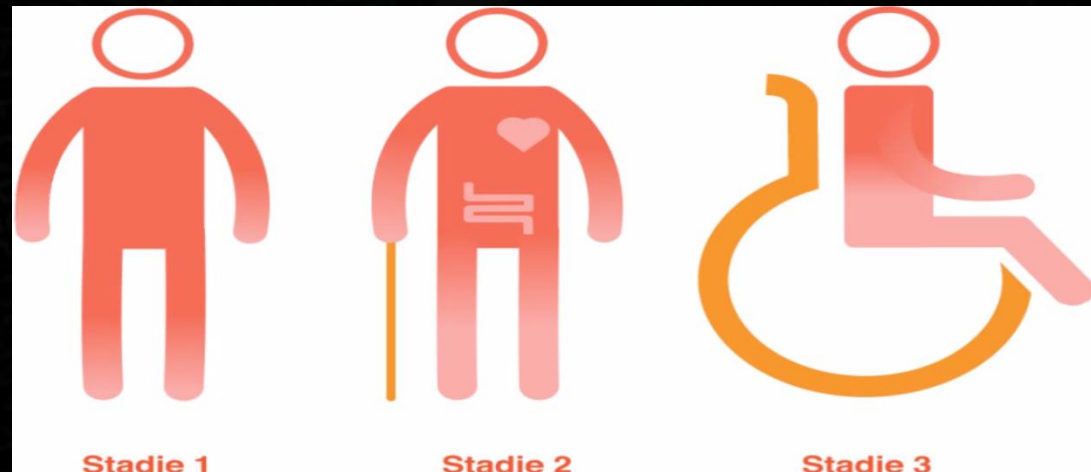
На почеток , променет сензибилитет дистално на ДЕ – стопала
асцендентен тип прогресија (кога испадот на сензибилитетот е до
ниво на колената, се јавуваат симптоми на шаките)

Клиничката прогресија на TTR-FAP минува низ 3 фази:

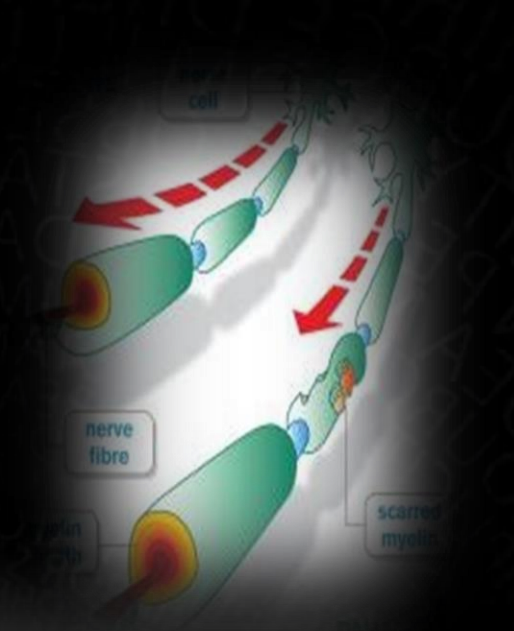
I (сензорна полиневропатија)

II (отежнато одење-помагало)

III (неподвижен)



TTR-FAP vs CIDP



CIDP- почеста, достапна th

**50% од иницијално Dg. CIDP, подоцна добиваат др.Dg
кај 87% CIDP- ефикасна Th!**

**CIDP-предоминантно моторна невропатија
Пораст на протеини во CSF**

..но може да има и кај TTR-FAP(нарушена хемато- енцефална бариера)

Атипична CIDP, слаб Th. одговор- реевалуација на Dg!



TTR-FAP тим

- невролог
- кардиолог
- генетичар
- спец.по нуклеарна медицина
- гастроентерохепатолог
- патолог



SCREENING во семејства FAP+

Генетско
тестирање и
советување
MANU
+ TTR mutacija

НЕВРОЛОГ

Невролошки преглед
прашалник за
автономна
дисфункција
EMNG
Аспирациона
биопсија од масно
ТКИВО

Кардиолог

EKG, ЕНО
hsTn
holter EKG

Спец.по нуклеарна медицина
Миокардна сцинтиграфија

ГАСТРОЕНТЕРО ХЕПАТОЛОГ

ЕНО
Ректална
биопсија?

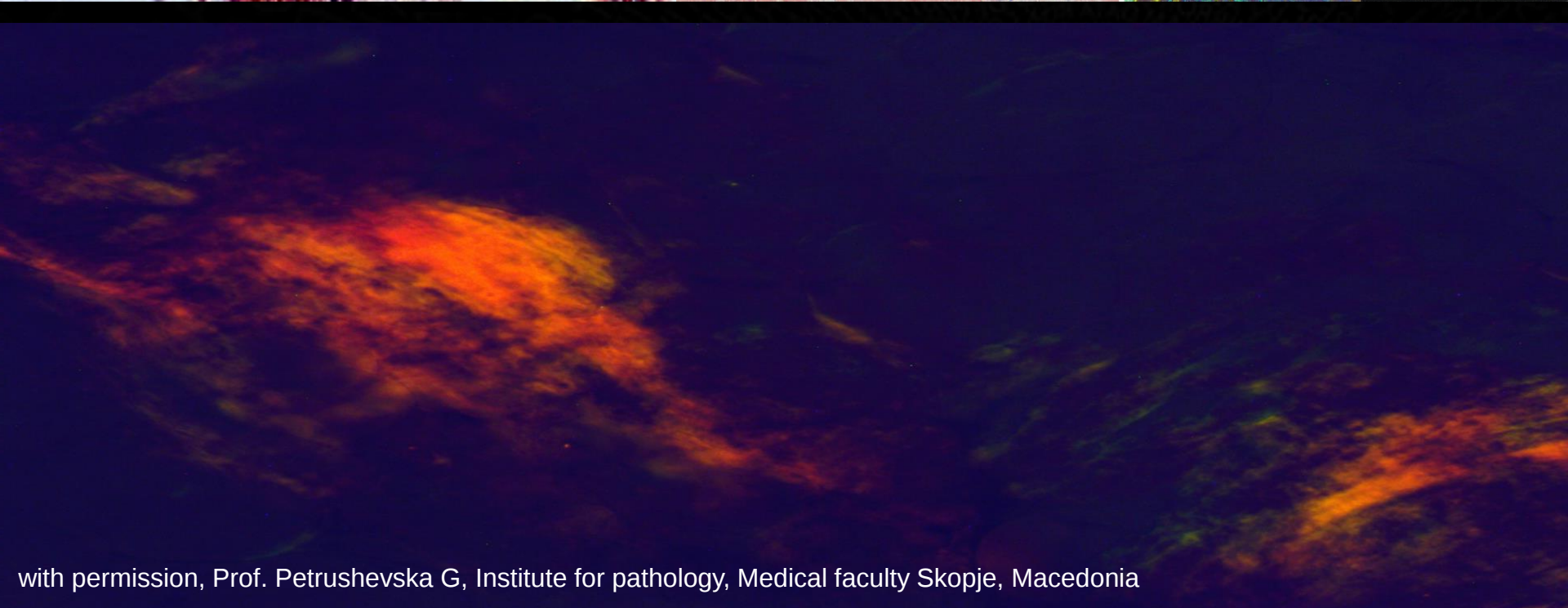
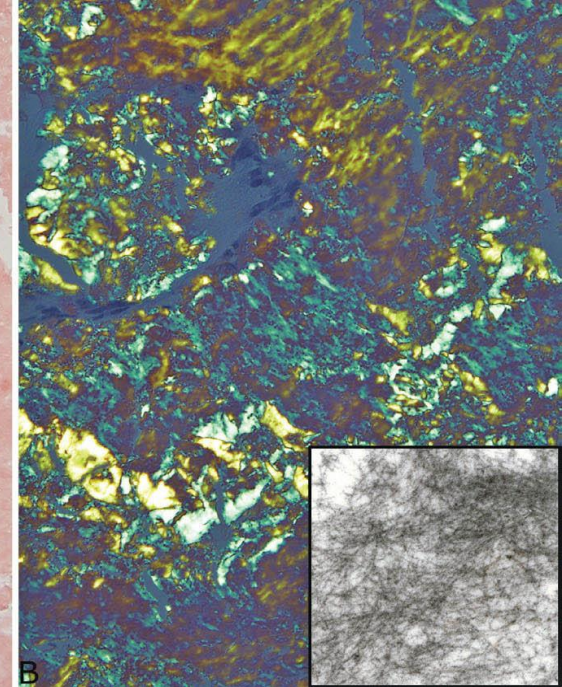
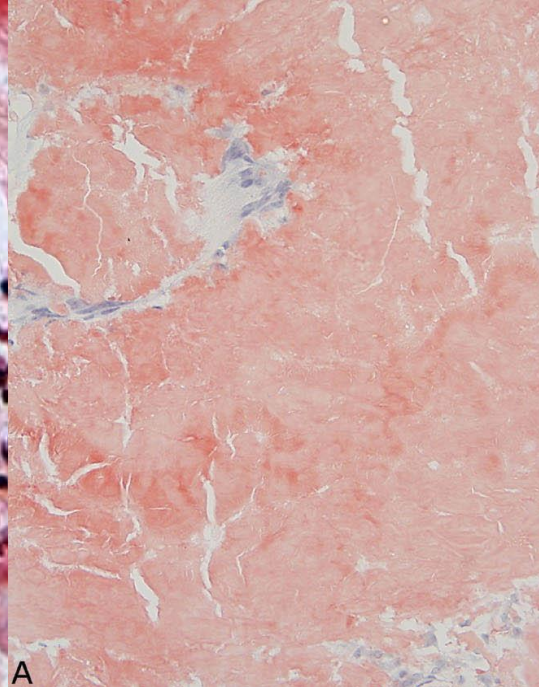
ПАТОЛОГ

Во стадиум 0- годишна контрола-сите процедури, сем биопсија ако не е нег.

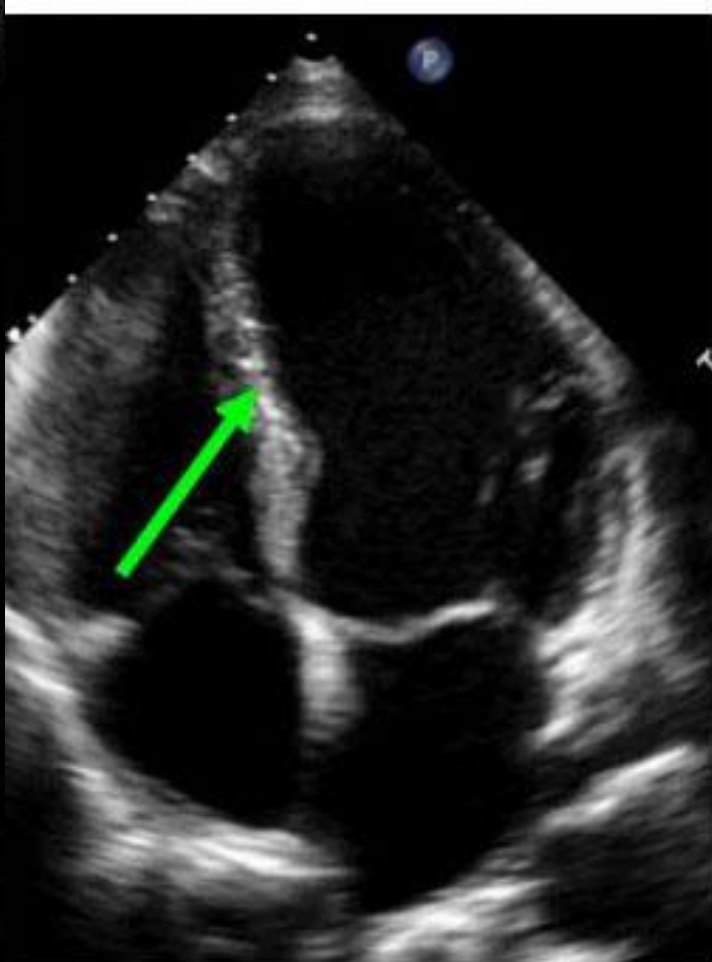
Аспирациона биопсија од масно ТКИВО

Сензитивност 88%
Специфичност 97%

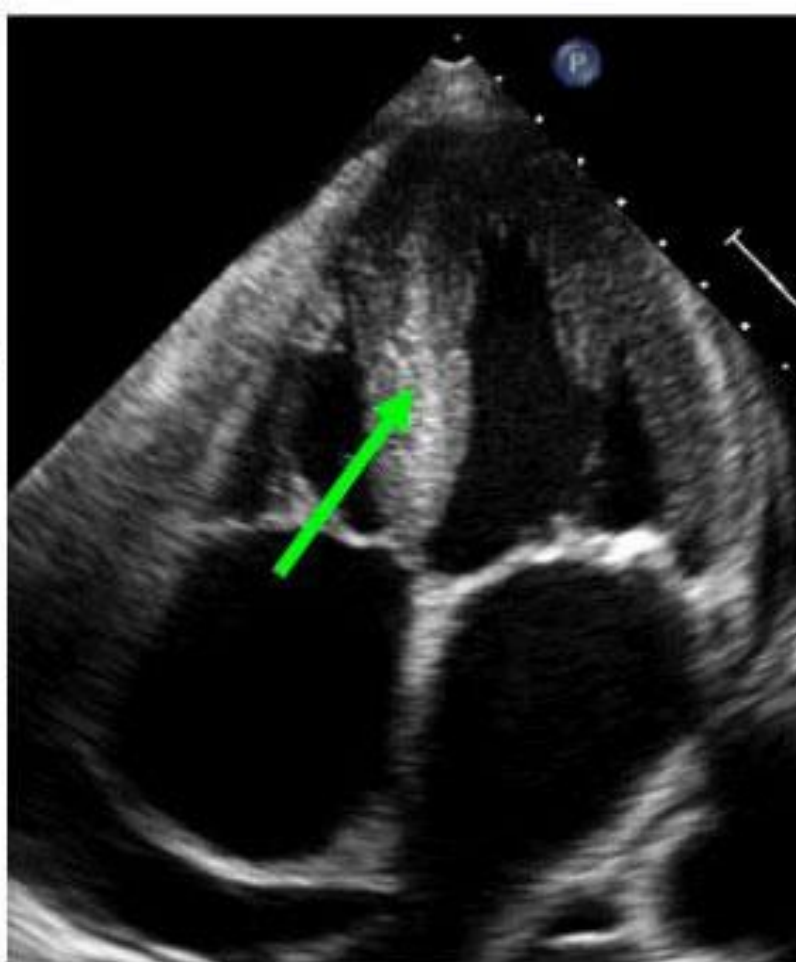




ЕХО на срце



Normal Patient



Patient with Amyloid Deposits in Heart

TTR-FAR

..во Македонија..



TTR-FAP ..во Македонија..

4 пациенти, 3 кандидати за терапија

10 роднини генетски тестирани + за мутација

Glu109Gln (V-VI декада)

само 1 пациент, 23 г.маж, со ретка мутација

Phe33Val

Amyloid: J. Protein Folding Disord. 11; 121-124 (2004)

An unusual transthyretin gene missense mutation (TTR Phe33Val) linked to familial amyloidotic polyneuropathy

Roberta Frigerio^{1,2}, Gian Maria Fabrizi³, Moreno Ferrarini³, Tiziana Cavallaro³, Laura Brighina^{1,2}, Patrizia Santoro², Elio Agostoni², Guido Cavaletti^{1,2}, Nicolò Rizzuto³ and Carlo Ferrarese^{1,2}

¹ Department of Neuroscience and Biomedical Technologies, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy

² Department of Neurology, "San Gerardo Hospital", Monza, Italy

³ Department of Neurological and Visual Sciences, University of Verona, Policlinico "G.B. Rossi", Verona, Italy

KEY WORDS: hereditary amyloidosis; familial amyloidotic polyneuropathy; transthyretin mutation; valine; phenylalanine

ABBREVIATIONS: TTR = transthyretin; FAP = familial amyloidotic polyneuropathy; SSR = systematic skin response



TTR-FAP **..терапија..**





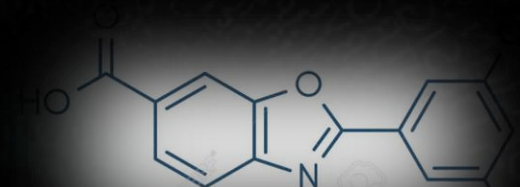
TTR-FAP ..терапија..

Tafamidis- кинетичка стабилизација на TTR

Ја запира амилоидогената каскада

РАНО!! Отпочнување на терапија

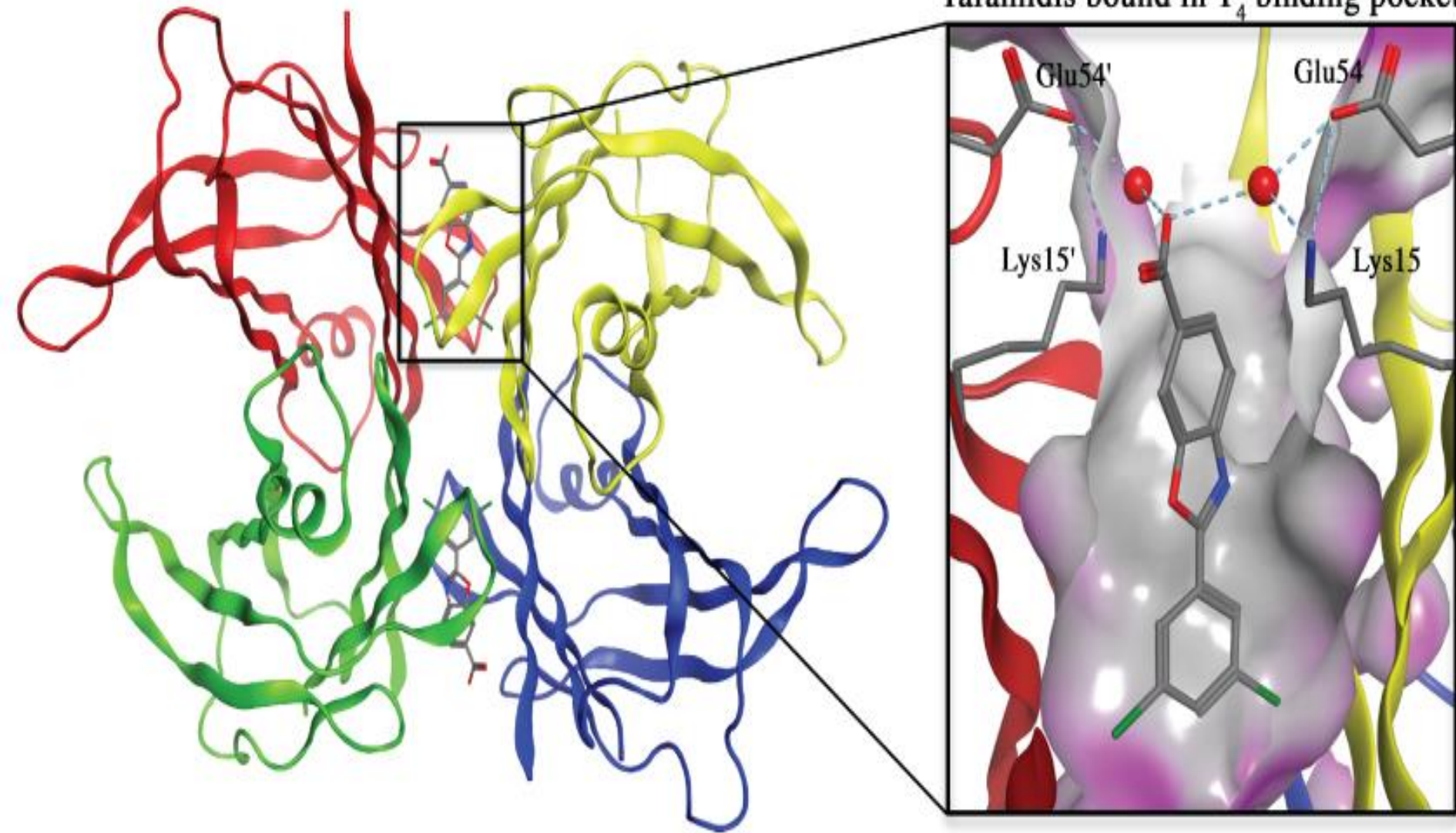
Минимална прогресија на болеста во тек на следните 5,5 г.



Одобрен од European Medical Agency (EMA)
во 2011г.

I стадиум на невропатија-TTR-FAP

Tafamidis bound in T₄ binding pocket



The current *Proceedings of the National Academy of Sciences* study provides new molecular and structural data showing how tafamidis works. (Image courtesy of the Wilson and Kelly labs, The Scripps Research Institute.)



КРИТЕРИУМИ ЗА ТРЕТМАН СО *Tafamidis*

ИНКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ

**+TTR мутација- генетско
тестирање
I стадиум на
невропатија
Објективен доказ за
невропатија
+Amyloid -биопсија**

ЕКСКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ

**Бубрежна болест со
 $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/m}$**

**Кардиомиопатија со
 $\text{NYHA} > 1$**

..заклучоци..



TTR-FAP ретка болест, но честа во Македонија!!-нов
ендемски кластер

Рана Dg. - клуч за ефикасен третман
Мултидисциплинарен тим

Red Flags- сомнение за амилоидоза

Генетско тестирање- достапно, да се користи почесто

Трансплантација на хепар и Tafamidis –одобрени за
третман за TTR-FAP

Tafamidis-одложува прогресија на невролошкото страдање
кај повеќето пациенти во I стадиум