

## Клинико-терапевтично наблюдение при пациент с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (4-годишно проследяване)

Гергана Гинова-Нончева<sup>1,2</sup>, Николай Димов<sup>1,2</sup>,  
Димитър Николов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Отделение по Нефрология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив  
<sup>2</sup> Втора катедра по Вътрешни болести, Секция „Нефрология“,  
Медицински университет – Пловдив

### Резюме

Транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия (TTR-FAP) е автозомно доминантно заболяване, причинено от мутации в гена за транстиретин, като най-широко разпространена е мутацията V30M (единичната аминокиселинна субституция на метионин за валин на позиция 30). Въпреки, че при всеки транстиретинов вариант има различна клинична картина, преобладават периферната невропатия и кардиомиопатията. Бъбречното увреждане не е толкова често. Първоначално се е смятало, че това заболяване следва доброкачествена еволюция по отношение на бъбреците, по-късно е установено, че прогресия до краен стадий на бъбречно заболяване се среща при 10% от пациентите, като естествен ход на болестта. Откриването и прогнозата на TTR-FAP нефропатията зависят от наличието на албуминурия и повишена концентрация на серумния креатинин. Честа е и вегетативната дисфункция, проявявана като сексуални нарушения или уринарни инфекции. Нефропатията не корелира с възрастта, продължителността на заболяването или тежестта на невропатията.

Представяме клиничен случай на пациент с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия, доказана генетично чрез ДНК анализ, лекуван в отделението по нефрология на УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив за период от 4 години.

**Ключови думи:** TTR-FAP, транстиретин, амилоидна полиневропатия, транстиретинова амилоидна полиневропатия и бъбречно увреждане

## Clinical-therapeutic monitoring of a patient with transthyretin familial amyloid polyneuropathy (4-year follow-up)

Gerhana Ginova-Noncheva<sup>1,2</sup>, Nikolay Dimov<sup>1,2</sup>, Dimitar Nikolov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Nephrology Department, University Hospital “St. Georgi”, Plovdiv  
<sup>2</sup> Second Department of Internal Medicine, Section of Nephrology,  
Medical University of Plovdiv

### Abstract

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is an autosomal dominant disease caused by mutations in the transthyretin gene, with the most common mutation being V30M (single amino acid substitution of methionine for valine at position 30). Although each TTR variant has a different clinical presentation, peripheral neuropathy and cardiomyopathy are the most common manifestations. Renal impairment is not quite common. Initially thought to be a disease of benign evolution with respect to the kidneys, it was later found that progression to end-stage renal disease occurs in 10% of patients as a natural course of the disease. The detection and prognosis of TTR-FAP nephropathy depend on the presence of albuminuria and increased serum creatinine. Vegetative dysfunction, manifested as sexual disorders or urinary infections, is also common. Nephropathy does not correlate with age, duration of disease or severity of neuropathy.

We hereby present a case report of a patient with TTR-FAP, genetically proven by DNA analysis, followed up at the Nephrology Department, University Hospital “St. George”, Plovdiv, for a period of 4 years.

**Keywords:** TTR-FAP, transthyretin, amyloid polyneuropathy, transthyretin amyloid polyneuropathy and kidney impairment

### Кореспонденция:

Д-р Димитър Николов, гм  
e-mail: [doc\\_nikolov@abv.bg](mailto:doc_nikolov@abv.bg)

### Correspondence:

Dimitar Nikolov, MD, PhD  
e-mail: [doc\\_nikolov@abv.bg](mailto:doc_nikolov@abv.bg)

## Въведение

Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия е автосомно доминантно заболяване, причинено от мутации в гена за транстиретин (TTR), с честота 1/100 000 души, въпреки че този брой варира в различните държави [1]. Известни са поне 100 различни мутации на транстиретина, като най-широко разпространена е мутацията V30M (единичната аминокиселинна субституция на метионин за валин в позиция 30) [1-2].

Въпреки, че при всеки TTR вариант има различна клинична картина, преобладават периферната невропатия и кардиомиопатията [1, 3]. Бъбречно увреждане не е толкова често, колкото при AA или AL амилоидоза. Епидемиологичните проучвания в Португалия и Швеция разкриват, че приблизително една трета от пациентите показват различна степен на албуминурия и бъбречна дисфункция [3]. Първоначално се е смятало, че заболяването има доброкачествена еволюция по отношение на бъбреците, по-късно е установено, че прогресията до краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) се среща до 10% от пациентите като естествен ход на заболяването.

Първото проучване, посветено на откриване на бъбречно увреждане при транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия, е проведено в Швеция. В него серумният креатинин е повишен при 5 от 26 изследвани пациенти. Друго проучване от Швеция, включващо 24 пациенти, показва, че половината от пациентите имат бъбречна недостатъчност и протеинурия [1]. Откриването и прогнозата на нефропатията при TTR-FAP зависят от наличието на албуминурия и повишена концентрация на серумния креатинин. Те са свързани с количеството амилоид в гломерулите, артериолите и средните съдове. Когато амилоидът е ограничен до тубулоинтерстициум, протеинурията е минимална и намалената гломерулната филтрация (GFR) е основна проява [4]. Често се среща автономна полиневропатия, проявена като сексуални нарушения или уринарни инфекции [4-7]. Непълното изпразване на пикочния мехур благоприятства инфекции на пикочните пътища, за които се съобщава при до 50% от пациентите с TTR-FAP [7]. Поради непълно изпразване на пикочния мехур, бактериурията може да остане безсимптомна при значителна част от пациентите [8]. Уринарната инконтиненция е друго често срещано явление, съобщавано при 16,7-37,5% от пациентите. Сексуалната дисфункция засяга над 40% от пациентите с TTR-FAP, като еректилната дисфункция е най-чест симптом [4]. Нефропатията не корелира с възрастта, продължителността на заболяването или тежестта на невропатията. След появата на микроалбуминурия, протеинурична нефропатия се развива при половината от пациентите, обикновено 2 години по-късно. Бъбречната недостатъчност настъпва около 5

години след появата на микроалбуминурия и дори малко по-рано при жени [1]. Препоръчва се мониторингът на протеинурията и бъбречната функция да са част от диагностичния подход TTR-FAP. Микроалбуминурията е открита при 75% от португалските пациенти с мутация Val30Met TTR в различни времеви точки на заболяването, като 21% в крайна сметка прогресира до бъбречна недостатъчност. След появата на нефропатия обикновено се налага заместително бъбречно лечение в рамките на 10 години [3].

По литературни данни се наблюдават обикновено пониски нива на еритропоетин (ЕПО) при пациенти с TTR-FAP и това не е свързано с нивото на отлагане на амилоида или с клиничните прояви от страна на бъбреците. Нарушено производство на еритропоетин дори в ранните клинични стадии на заболяването, независимо от наличие на хронична бъбречна недостатъчност показва роля на еритропоетинов дефицит в генезиса на анемията при TTR-FAP, като се предполага дефектна ендогенна продукция на еритропоетин. Дългосрочната употреба на рекомбинантен човешки еритропоетин (r-НuEPO) се оказва ефективна при лечението на анемия при транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия [9].

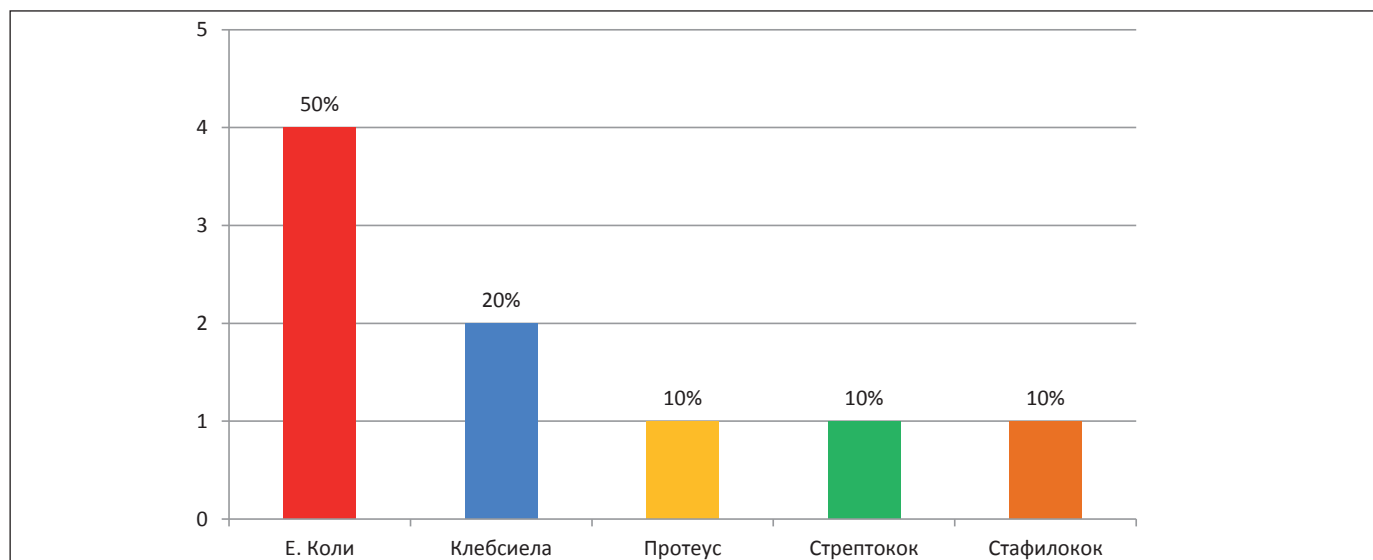
## История на заболяването

Заболяването на пациента дебютира на 63-годишна възраст (2006г.) с оплаквания от болки и парестезии по долни крайници. Проведено ЕМГ с данни за периферна стволова увреда на долни крайници по демиелизиращ и аксонален тип. Поставена диагноза: хронична демиелизираща възпалителна полиневропатия. По-късно с прояви на полиневропатия и на горни крайници. В последствие с оплаквания от страна на ГИТ – хроничен диарен синдром, консумативен синдром, хепатомегалия (неколкократни хоспитализации в гастроентерологични клиники), прояви от страна на ССС – синкопи, изразена хипотония – хоспитализиран в кардиологична клиника с диагноза: Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия. От тогава с обичайни стойности на АН пог 90/60. От 2014 г. с постоянен уринарен катетър, в резултат на автономна полиневропатия. От тогава с чести уринарни инфекции.

През 2014 г. е проведен ДНК анализ и е доказана мутация в гена за транстиретин – Val30Met, уточнена диагноза – транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия. Поводи за хоспитализация в нефрологично отделение са рецидивиращи уринарни инфекции, контрол и проследяване на бъбречната функция.

За периода 2016 – 2019 г. се отчете:

1. Честота на хоспитализации е 3-4 пъти годишно.
2. Изолирани микробни причинители: Е. Коли – 50%, Клебсиела – 20%, Протеус – 10%, Стрептокок – 10%, Стафилокок – 10% (Диаграма 1).



Диаграма 1. Честота на изолираните микробни причинители

Таблица 1. Ефект върху стойности на хемоглобин (Hb) преди и след проведено лечение с еритропоетинов препарат

Средни стойности на Hb g/l преди започване на еритропоетинов препарат	105.3g/l
Средни стойности на Hb g/l след започване на еритропоетинов препарат	120.8g/l

3. Запазена бъбречна функция – средни стойности на серумен креатинин – 64.7  $\mu\text{mol/l}$  и

средни стойности на eGFR (MDRD) –  $>90\text{ml/min/1.73m}^2$ .

4. Регистрирана нискостепенна протеинурия (в периодите извън уринарни инфекции) - средни стойности на протеинурията - 0.35g/24h.

5. Установен анемичен синдром при нормални серумни нива на остатъчно азотни фракции, желязо, ЖСК, феритин, вит. B12, фолати, LDH, билирубин, ниво на еритропоетин 13.9mIU/ml.

При пациентът иницирахме лечение с рекомбинантен човешки еритропоетин – епоетин бета / Neo Recorpton в доза 3000Е седмично със следния ефект (Таблица 1).

#### Изводи

1. Установихме бъбречно засягане, представлящо се чрез рецидивиращи уроинфекции в резултат на автономна полиневропатия.

2. За проследявания период се отчете запазена гломерулна филтрация

3. В периодите извън уроинфекциите е регистрирана нискостепенна протеинурия.

4. Установен е анемичен синдром, за който бе иницирано лечение с еритропоетин с добър ефект.

#### Заклучение

Интердисциплинарният подход за наблюдение на пациенти с TTR-FAP наред с невролог, кардиолог, гастроентеролог,

офтальмолог включва и нефролог с оглед лечение на често срещаните се рецидивиращите уроинфекции, проследяване на серумен креатинин, урея, креатининов клирънс, протеинурия, с цел ранно диагностициране и превенция на бъбречното увреждане.

#### Библиография

1. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Aug;7(8):1337-46.
2. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. Orphanet J Rare Dis. 2018 Jan 17;13(1):6.
3. Lobato L. The landscape of treatment of chronic kidney disease in hereditary ATTR amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10(Suppl 1): I12.
4. Bentellis I, Amarengo G, Gamé X, et al. Diagnosis and treatment of urinary and sexual dysfunction in hereditary TTR amyloidosis. Clin Auton Res. 2019 Sep;29(Suppl 1):65-74.
5. Andersson R, Bjerle P. Studies of urinary bladder dysfunction in amyloidosis with polyneuropathy. Acta Med Scand. 1975(1-2):117-123.
6. Wada Y, Ando Y, Kai N, et al. Lower urinary tract dysfunction in type 1 familial amyloidotic polyneuropathy in Kumamoto. Int J Urol. 2006 Dec;13(12):1475-8.
7. Andrade MJ. Lower urinary tract dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Neurourol Urodyn. 2009;28(1):26-32.
8. Gomes MJ, Martins da Silva A, Salinas J, et al. Female sexual and pelvic floor muscles dysfunctions in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-Portuguese type). Arch Esp Urol. 2012 May;65(4):476-88.
9. Beirão I, Lobato L, Costa PM, et al. Kidney and anemia in familial amyloidosis type I. Kidney Int. 2004 Nov;66(5):2004-9.