



Laporan Kasus

ATTRv Menyerupai CIDP: Dua Laporan Kasus yang Terkonfirmasi Genetik di Rumah Sakit Rujukan Nasional

ATTRv Mimicking CIDP: Two Genetically Confirmed Patients From a National Top Referral Hospital

Luh Ari Indrawati^{1,4}, Antonia Hadiweijaya¹, Fikry Ichsan Wiguna¹, Cakra Parindra¹, Ahmad Yanuar Safri^{1,2}, Winnugroho Wiratman^{1,2,3}, Nurul Fadli^{1,3}, Adrian Ridski Harsono^{1,3}, Manfaluthy Hakim^{1,2}, Fitri Octaviana^{1,2}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

²Departmen Neurologi, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

³Rumah Sakit Universitas Indonesia, Jawa Barat, Indonesia

⁴Cluster of Neuroscience and Brain Development, Indonesia Medical Education and Research Institute, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Luh Ari Indrawati; ari.indrawati@ui.ac.id

Editor Akademik: Dr. Mawaddah Ar Rochmah, Ph.D, Sp.N.

Hak Cipta © 2025 Luh Ari Indrawati dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

ATTRv is a treatable autosomal dominant hereditary devastating disease caused by pathogenic variants in TTR gene leading to amyloid deposition in peripheral nerves. TTR stabilizer or gene silencing drugs are able to reduce amyloid formation. It can mimic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) but does not respond to immunotherapy, highlighting the importance of accurate diagnosis.

We present two Indonesian male patients initially misdiagnosed with CIDP. The first case developed progressive distal weakness, sensory loss, profound autonomic dysfunction including orthostatic hypotension, erectile dysfunction and significant weight loss. Nerve conduction studies revealed demyelinating sensory neuropathy with mixed motor involvement and autonomic testing showed absent SSR and abnormal HRV. The patient received supportive care, including fludrocortisone for orthostatic hypotension.

The second case experienced distal sensory-motor neuropathy with additional features of erectile dysfunction, urinary and fecal incontinence and recurrent painless heel blisters. Nerve conduction studies showed axonal sensorimotor polyneuropathy, and autonomic testing along with SSEP confirmed widespread autonomic and sensory pathway involvement. Serum protein electrophoresis in both cases revealed elevated gamma globulin without monoclonal spikes. Whole exome sequencing in both cases revealed the same pathogenic TTR variant (c.148G>A, p.Val50Met), confirming the diagnosis of ATTRv.

CIDP lacks specific biomarkers and can mimic various neuropathies. In this case, distal predominant weakness and profound autonomic dysfunction were red flags for alternative diagnosis, such as ATTRv. Progressive sensory-motor neuropathy, atypical CIDP with autonomic involvement and unexplained weight loss warrant suspicion of ATTRv. Differential diagnoses should include diabetic neuropathy, autoimmune nodopathy, MAG neuropathy and monoclonal gammopathy-associated neuropathies.

Keywords: ATTRv, autonomic neuropathy, CIDP, hereditary amyloidosis, sensorimotor polyneuropathy, TTR gene mutation, transthyretin amyloidosis, Val50Met

ABSTRAK

ATTRv adalah penyakit keturunan autosomal dominan yang dapat diobati dan bersifat progresif berat, disebabkan oleh varian patogen pada gen TTR yang menyebabkan deposisi amiloid pada saraf perifer. Terapi TTR stabilizer atau penghambatan ekspresi gen dapat mengurangi pembentukan amiloid. Penyakit ini dapat meniru gambaran chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), namun tidak responsif terhadap imunoterapi sehingga diagnosis akurat sangat penting.

Kami melaporkan dua pasien laki-laki asal Indonesia yang awalnya didiagnosis CIDP. Kasus pertama, pria 42 tahun, mengalami kelemahan distal progresif, kehilangan sensasi, dan disfungsi otonom berat seperti hipotensi ortostatik, disfungsi erektil, dan penurunan berat badan signifikan. Studi konduksi saraf menunjukkan neuropati sensorik tipe demielinasi dengan keterlibatan motorik, dan pemeriksaan otonom menunjukkan sympathetic skin response (SSR) tidak terdeteksi serta variabilitas denyut jantung (HRV) abnormal. Pasien mendapat tatalaksana suportif, termasuk fludrokortison untuk hipotensi.

Kasus kedua, pria 33 tahun, mengalami neuropati sensorimotor distal dengan disfungsi erektil, inkontinensia urin dan feses, serta luka melepuh tumit berulang tanpa nyeri. Studi konduksi saraf menunjukkan polineuropati sensorimotor tipe aksonal, dan pemeriksaan otonom serta somatosensory evoked potential (SSEP) mengonfirmasi keterlibatan jalur otonom dan sensorik. Pemeriksaan protein serum menunjukkan peningkatan gamma globulin tanpa lonjakan monoklonal. Whole exome sequencing

mengidentifikasi varian patogen yang sama pada gen TTR (c.148G>A, p.Val50Met), menegakkan diagnosis ATTRv. CIDP tidak memiliki biomarker spesifik dan dapat meniru berbagai neuropati. Kelemahan distal dan disfungsi otonom berat harus meningkatkan kecurigaan terhadap ATTRv, terutama jika ada penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan. Diagnosis banding meliputi neuropati diabetik, nodopati autoimun, neuropati anti-MAG, dan neuropati terkait gamopati monoklonal.

Kata Kunci: amiloidosis herediter, amiloidosis transtiretina, ATTRv, mutasi gen TTR, neuropati otonom, polineuropati sensorimotor, CIDP, Val50Met

1. Pendahuluan

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) merupakan neuropati progresif yang melemahkan namun dapat diobati dan disebabkan oleh varian patogen pada gen TTR. Protein TTR yang mengalami mutasi menjadi tidak stabil, sehingga menyebabkan bentuk tetramer menjadi monomer salah lipat yang bersifat amiloidogenik. Protein amiloid ini kemudian terdeposit pada endoneurium saraf perifer. Serabut saraf sensorik, motorik dan otonom dapat mengalami gangguan. Keterlibatan organ lain seperti jantung, ginjal, okular, muskuloskeletal dan saluran pencernaan dapat terjadi dengan derajat yang bervariasi yang akhirnya dapat memperburuk derajat disabilitas.

ATTRv sering salah didiagnosis sebagai spektrum polineuropati aksonal lainnya atau sebagai *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* (CIDP) dikarenakan tidak memiliki karakteristik yang spesifik.^[1] Penyakit ini kerap tidak terdeteksi akibat perjalanan penyakit yang bervariasi, perbedaan keterlibatan organ antar varian serta penetransi penyakit yang tidak seragam. Polineuropati progresif cepat yang bergantung pada panjang saraf, disfungsi otonom, sindrom lorong karpal bilateral dan/atau pada sisi non-dominan yang tidak responsif terhadap terapi serta gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang terjaga merupakan tanda peringatan yang dapat menimbulkan kecurigaan terhadap ATTRv. Pemberian terapi awal seperti obat stabilisator TTR dan obat peredam gen mampu mencegah kerusakan organ yang bersifat ireversibel. Meskipun belum terdapat data dari Indonesia, ATTRv bersifat endemik di Brazil, Jepang, Portugal dan Swedia dengan sebagian besar kasus memiliki varian Val30Met.^[2] Kami melaporkan dua kasus ATTRv yang telah terkonfirmasi secara genetik, salah satunya sebelumnya diduga sebagai CIDP, dan menyajikan petunjuk klinis dan paraklinis untuk membedakan keduanya.

2. Presentasi Kasus

Kasus 1

Seorang laki-laki Indonesia berusia 42 tahun datang dengan keluhan kelemahan ekstremitas progresif yang dimulai sejak usia 34 tahun, awalnya keluhan berupa allodynia pada ekstremitas bawah bagian distal yang secara bertahap berkembang menjadi gangguan sensoris dan kelemahan distal. Pada usia 38 tahun, pasien mengalami gangguan berjalan progresif akibat kelemahan tungkai yang memburuk. Manifestasi sensorik berkembang menjadi baal dengan distribusi distal sesuai dengan pola *stocking*. Pemeriksaan penunjang awal berupa MRI lumbar menunjukkan hasil dalam batas normal.

Pada usia 39 tahun, kelemahan ekstremitas atas muncul secara progresif dimulai dari distal jari-jari tangan, bersamaan dengan berkurangnya nafsu makan. Pasien juga mengeluhkan adanya diare kronis intermiten disertai dengan penurunan berat badan yang signifikan sebesar 23 kg selama tiga tahun. Tidak ada riwayat keluarga dengan gejala serupa maupun keluhan diare. Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah lengkap, protein C-reaktif (CRP), elektrolit, fungsi ginjal, pemeriksaan feses dan tes Widal semua menunjukkan hasil dalam batas normal. Pemeriksaan autoimun termasuk antibodi antinuklear menggunakan metode imunofluoresensi menunjukkan hasil negatif dan kadar kreatinin kinase berada dalam batas normal (204 U/L).

Pada tahun berikutnya, kelemahan memburuk hingga pasien tidak mampu berjalan tanpa bantuan. Keluhan baal menetap

dengan distribusi *stocking-glove* di bawah lutut dan pergelangan tangan.

Pemeriksaan fisik menunjukkan adanya atrofi otot yang melibatkan otot tenar dan hipotenar bilateral, supraspinatus, infraspinatus, rectus femoris dan tibialis anterior. Kelemahan otot distal ditemukan pada keempat ekstremitas, namun lebih dominan pada ekstremitas bawah. Pemeriksaan refleks menunjukkan penurunan refleks tendon dalam di seluruh ekstremitas, tanpa ditemukannya refleks patologis. Pemeriksaan sensorik menunjukkan adanya hipoestesia dengan pola distribusi *stocking-glove*, gangguan propriosepsi serta disfungsi otonom yang mencakup retensi urin, diare kronik dan disfungsi ereksi. Lesi kulit berupa papul dan plak berwarna gelap berbentuk anular ditemukan pada ekstremitas.

Pemeriksaan laboratorium yang meliputi pemeriksaan darah lengkap, hitung jenis leukosit, CRP, fungsi hati dan ginjal, elektrolit serta glukosa darah menunjukkan hasil dalam batas normal. Skrining keganasan yang mencakup PSA, CA-125, CA 19-9 dan CEA menunjukkan hasil negatif. Pemeriksaan serologi HIV juga menunjukkan hasil non-reaktif. Analisis cairan serebrospinal menunjukkan tampilan makroskopik jernih, pembentukan bekuan negatif, peningkatan kadar protein (79 mg/dL), pleositosis ringan (8 sel, dominan mononuklear), pewarnaan tinta India negatif, rasio glukosa CSF/serum dalam batas normal (63,9%) dan kadar klorida normal (121 mmol/L). Pemeriksaan ulang elektroforesis protein serum menunjukkan penurunan fraksi globulin alfa-2 dan peningkatan fraksi globulin gamma disertai pita oligoklonal. Kadar imunoglobulin serum (IgM, IgG dan IgA) berada dalam batas normal. Pemeriksaan kolonoskopi disertai dengan histopatologi menunjukkan kolitis kronik nonspesifik.

Pemeriksaan kecepatan hantar saraf (KHS) menunjukkan polineuropati sensorimotor demielinatif yang melibatkan keempat ekstremitas dengan degenerasi aksonal sekunder. Elektromiografi (EMG) otot lengan dan tungkai kanan menunjukkan lesi neurogenik serta tanda-tanda reinervasi tanpa denervasi aktif. Pemeriksaan fungsi otonom menunjukkan tidak adanya *sympathetic skin respons* (SSR) pada stimulasi nervus medianus di seluruh ekstremitas. Analisis *heart rate variability* (HRV) menunjukkan disfungsi otonom kardiovaskular parasimpatis.

Diagnosis awal ditegakkan sebagai CIDP. Pasien kemudian mendapatkan terapi metilprednisolon intravena dosis tinggi (1 g/hari selama 4 hari). Skor sebelum terapi menunjukkan *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT) sebesar 4 (tangan 1, tungkai 3) dan *Overall Neuropathy Limitations Scale* (ONLS) sebesar 5 (lengan 1, tungkai 4). Satu bulan kemudian, pasien dirawat kembali untuk menerima siklus kedua terapi steroid. Namun, keluhan berupa kelemahan, kehilangan sensasi, diare, gangguan miksi dan disfungsi ereksi tidak menunjukkan perbaikan. Evaluasi ulang terhadap diagnosis kemudian dilakukan dengan mempertimbangkan kemungkinan ATTRv. Pemeriksaan oftalmologi tidak menunjukkan adanya tanda-tanda amiloidosis okular. Pemeriksaan kardiologi, termasuk ekokardiografi, tidak menunjukkan adanya gambaran kardiomiopati restriktif. Pemeriksaan skintigrafi jantung dan biopsi jaringan untuk deteksi amiloid belum dapat dilakukan. MRI otak dengan kontras menunjukkan hasil dalam batas normal. Skor INCAT dan ONLS tetap stabil. Pemeriksaan *whole exome sequencing* (WES) dilakukan untuk klarifikasi etiologi lebih lanjut. Hasil WES mengidentifikasi mutasi patogenik pada gen TTR (c.148G>A, p.Val50Met) yang menegakkan diagnosis ATTRv.

Kasus 2

Seorang laki-laki Indonesia berusia 33 tahun datang dengan keluhan polineuropati sensorik distal progresif dan disfungsi otonom yang dimulai sejak usia 25 tahun. Gejala awal berupa rasa baal dan kesemutan menetap pada kedua telapak kaki, yang secara bertahap menjalar hingga area bawah lutut dalam beberapa bulan. Keluhan disertai dengan sensasi seperti tersengat listrik secara intermiten dan allodynia terutama pada daerah betis. Pasien juga mulai merasakan kelemahan ringan pada ekstremitas bawah distal.

Pasien mulai mengalami disfungsi ereksi yang didahului dengan penurunan frekuensi ereksi spontan pada pagi hari. Ia awalnya dievaluasi oleh seorang androlog dan menjalani uji coba terapi dengan inhibitor fosfodiesterase namun tidak mengalami perbaikan. Kondisi ini kemudian mengarahkan pasien untuk dirujuk ke departemen neurologi. MRI servikal menunjukkan adanya penonjolan diskus ringan namun temuan tersebut tidak sesuai dengan gejala klinis yang dialami. Pasien juga mulai mengalami episode tersedak berulang pada saat makan, terutama pada saat menelan cairan. Ia juga mengalami urgensi berkemih yang dengan cepat berkembang menjadi inkontinensia nokturnal total. Pada saat yang sama, pasien juga melaporkan keluhan baru berupa rasa baal dan kesemutan pada area abdomen dan dada bagian bawah, sementara gejala pada ekstremitas bawah tetap dirasakan. Pada saat yang bersamaan, pasien juga mulai mengalami lepuh berulang berisi cairan pada kedua tumit yang tidak disertai dengan nyeri dan membaik secara spontan dalam beberapa minggu.

Pemeriksaan neurologis menunjukkan atrofi otot distal, kelemahan dorsofleksi pergelangan kaki bilateral, tremor postural serta penurunan refleks tendon dalam. Pemeriksaan sensorik menunjukkan hipoestesia simetris dengan pola distribusi *stocking* hingga lutut disertai gangguan propiosepsi bilateral pada ekstremitas bawah. Temuan disfungsi otonom mencakup disfungsi ereksi dan inkontinensia urin.

Pemeriksaan KHS menunjukkan polineuropati sensorimotor aksonal. Pemeriksaan fungsi otonom menunjukkan tidak adanya SSR pada seluruh ekstremitas serta nilai HRV yang abnormal pada saat istirahat, pernapasan dalam dan manuver Valsalva, mengindikasikan adanya disfungsi otonom simpatis dan parasimpatis. Pemeriksaan *somatosensory evoked potentials* (SSEP) menunjukkan tidak adanya respons kortikal terhadap stimulasi nervus pudendus dan refleks bulbokavernosus tidak didapatkan. Ultrasonografi pleksus brakialis menunjukkan adanya pembesaran bilateral pada akar saraf C5-C7. MRI servikal non-kontras menunjukkan penebalan fusiform simetris pada pleksus brakialis yang mengarah pada neuropati inflamatorik. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil rasio albumin/globulin yang terbalik dengan peningkatan fraksi globulin gamma pada elektroforesis serum protein, yang menimbulkan kecurigaan terhadap proses monoklonal. Akan tetapi, pemeriksaan imunofiksasi tidak menunjukkan adanya pita monoklonal dan elektroforesis protein urin tidak dilakukan. Kadar vitamin B12, hormon tiroid dan hormon paratiroid dalam batas normal. Pemeriksaan serologi untuk HIV, hepatitis B dan hepatitis C negatif. Penanda tumor juga berada dalam rentang normal.

Pasien mendapatkan terapi metilprednisolon intravena dosis tinggi (1 g/hari selama 4 hari) disertai pemberian imunoglobulin intravena (IVIG). Sebelum terapi, skor ONLS pasien adalah 2 (tungkai 2). Pasien kemudian dirawat kembali untuk menjalani siklus kedua terapi steroid yang dikombinasikan dengan IVIG, diikuti dengan siklus ketiga berupa terapi steroid saja. Setelah rangkaian terapi tersebut, defisit neurologis pasien mengalami perburukan, dengan skor ONLS menjadi 3 (lengan 1, tungkai 2).

Berdasarkan perjalanan penyakit yang kronis dan progresif, respons yang buruk terhadap imunoterapi, keterlibatan sistem otonom yang menonjol serta tidak ditemukannya etiologi yang jelas, maka dilakukan pemeriksaan genetik. Pemeriksaan WES mengidentifikasi varian patogenik pada gen *TTR* (c.148G>A, p.Val50Met) yang menegakkan diagnosis ATTRv.

3. Diskusi

Kedua kasus ini menunjukkan gejala kelemahan kronis, progresif dan simetris pada ekstremitas distal yang disertai dengan gangguan sensorik dan disfungsi otonom. Tantangan klinis awal adalah untuk membedakan antara neuropati perifer dan patologi sistem saraf pusat.^[3] Pemeriksaan fisik menunjukkan tetraparesis motorik bawah kronik dengan disertai atrofi otot dan penurunan refleks, tanpa adanya tanda-tanda motorik atas, yang dapat mendukung diagnosis neuropati perifer.

Berdasarkan perjalanan penyakit yang kronis (>2 bulan) dan temuan demielinasi pada pemeriksaan KHS, diagnosis awal pada kasus pertama adalah CIDP. Pemeriksaan elektrodiagnostik menunjukkan polineuropati sensorimotor demielinatif dengan penurunan amplitudo *compound muscle action potential* (CMAP), perlambatan konduksi, dispersi temporal, blok konduksi serta tidak didapatkannya *sensory nerve action potentials* (SNAP) pada beberapa saraf, yang memenuhi kriteria demielinasi untuk CIDP distal berdasarkan pedoman *European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society* tahun 2021. Analisis cairan serebrospinal menunjukkan disosiasi sitoalbumin ringan, yang semakin memperkuat dugaan CIDP distal. Meskipun telah menjalani dua siklus terapi *pulse* metilprednisolon, pasien tidak menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna berdasarkan skor INCAT dan ONLS.

Namun, adanya sejumlah temuan atipikal menimbulkan kecurigaan diagnostik. Gejala otonom berat, seperti diare kronik, disfungsi ereksi dan hiperhidrosis merupakan manifestasi yang jarang ditemukan pada CIDP.^[4] Hasil pemeriksaan otonom objektif menunjukkan adanya gangguan pada sistem saraf simpatis dan parasimpatis sehingga diperlukan evaluasi ulang terhadap diagnosis. Diagnosis banding dianalisis secara menyeluruh, meliputi penyakit Charcot Marie Tooth, neuropati anti-MAG, nodopati autoimun dan ATTRv. Nodopati dan neuropati anti-MAG dinilai tidak sesuai karena tidak ditemukannya tremor maupun ataksia serta adanya keterlibatan sistem saraf otonom. Neuropati motor multifokal disingkirkan dikarenakan terdapat kelemahan simetris dengan keterlibatan sensorik. Sindrom POEMS dan CANOMAD juga dianggap tidak sesuai dikarenakan tidak ditemukan adanya organomegali maupun oftalmoplegia. Meskipun kadar elektroforesis protein serum menunjukkan peningkatan globulin, kadar imunoglobulin yang normal dan hasil penanda tumor yang negatif mengarah pada kemungkinan *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS). Tidak adanya anemia, gagal ginjal ataupun nyeri pada tulang membuat diagnosis *multiple myeloma* menjadi tidak mungkin.

Pada kasus kedua, diagnosis awal mengarah pada CIDP mengingat perjalanan gejala neuropatik yang kronis dan progresif. Pemeriksaan KHS awal menunjukkan gambaran neuropati campuran aksonal dan demielinatif yang mendukung dugaan awal CIDP. Namun, pemeriksaan KHS lanjutan yang lebih komprehensif pada keempat ekstremitas menunjukkan polineuropati sensorimotor aksonal, suatu pola yang jelas menyimpang dari karakteristik khas CIDP.

Secara klinis, pasien memperlihatkan kelemahan simetris pada ekstremitas distal, disertai gangguan sensorik dan progresi kronis, suatu gambaran yang dapat menyerupai manifestasi CIDP atipikal. Pasien menjalani tiga siklus terapi metilprednisolon intravena dosis tinggi, salah satunya dikombinasikan dengan imunoglobulin intravena. Namun, minimnya perbaikan klinis menjadi indikator penting yang melemahkan dugaan terhadap diagnosis CIDP. Selain itu, adanya keluhan disfungsi otonom, seperti disfungsi ereksi, inkontinensia urin dan feses serta tidak adanya respons SSR, merupakan temuan yang jarang ditemukan pada CIDP tetapi lazim dijumpai pada ATTRv. Kombinasi antara pola aksonal pada temuan pemeriksaan KHS, respons yang buruk terhadap imunoterapi dan keterlibatan otonom multisistem memperkuat kecurigaan terhadap neuropati herediter.^[5]

Pemeriksaan ultrasonografi saraf resolusi tinggi menunjukkan adanya hipertrofi bilateral pada akar saraf C5-C7 dari pleksus brakialis, suatu temuan yang semakin sering dilaporkan pada ATTRv akibat deposit amiloid di segmen saraf proksimal.^[6] Meskipun pembesaran ini dapat menyerupai pola gambaran pada CIDP, kombinasi antara respons yang buruk terhadap imunoterapi disertai dengan gejala disfungsi otonom seharusnya menjadi indikator penting bagi klinisi untuk mempertimbangkan amiloidosis herediter dan segera melakukan pemeriksaan genetik.

Berdasarkan temuan-temuan tersebut serta adanya neuropati kronik dengan keterlibatan sistem otonom, ATTRv menjadi diagnosis yang dicurigai. ATTRv merupakan bentuk neuropati herediter tersering yang melibatkan sistem sensorimotor dan otonom yang disebabkan oleh mutasi patogenik pada gen TTR.^[7] Diagnosis ini dikonfirmasi melalui pemeriksaan WES yang mengidentifikasi varian patogenik pada gen TTR.

ATTRv menunjukkan fenotipe yang beragam. Pada pasien dengan onset dini, kondisi ini umumnya ditandai oleh neuropati perifer dan disfungsi otonom, dengan progresi yang lebih lambat serta harapan hidup yang lebih panjang.^[8] Manifestasi otonom, seperti gangguan gastrointestinal dan disfungsi ereksi, sering kali muncul sebagai gejala awal dan menjadi petunjuk diagnostik penting untuk membedakan ATTRv dari CIDP.

Pilihan terapi meliputi transplantasi hati, agen penghambat ekspresi gen transtiretin dan agen penstabil transtiretin. Transplantasi hati dapat memperpanjang harapan hidup pasien, namun disertai risiko berupa kebutuhan terapi imunosupresif jangka panjang dan kemungkinan progresi neuropati. Agen penghambat gen (inotersen, patisiran, utrisiran, and eplontersen) dan agen penstabil gen (tafamidis, diflunisal) merupakan alternatif yang kurang invasif dan penggunaanya telah disetujui di beberapa negara. Penatalaksanaan simptomatis terhadap nyeri neuropatik dan gejala otonom tetap menjadi komponen penting dalam terapi, dengan mempertimbangkan potensi efek samping obat yang dapat memperburuk disfungsi otonom.^[9]

Kedua kasus ini menekankan pentingnya mempertimbangkan kemungkinan neuropati herediter seperti ATTRv pada pasien yang memiliki gambaran klinis menyerupai CIDP, namun disertai tanda peringatan seperti disfungsi otonom berat, tidak adanya respons terhadap imunoterapi serta adanya gejala sistemik. Pemeriksaan genetik secara dini sangat penting untuk menegakkan diagnosis secara akurat dan memungkinkan inisiasi terapi yang tepat waktu.

Meskipun ATTRv merupakan penyakit dengan pola pewarisan autosomal dominan, kedua pasien mengatakan tidak memiliki riwayat keluarga dengan gejala serupa. Varian Val30Met diketahui dapat menunjukkan fenomena antisipasi, terutama pada transmisi dari ibu ke anak laki-laki. Oleh karena itu, evaluasi menyeluruh terhadap orang tua pasien perlu dilakukan. Setelah diagnosis ATTRv ditegakkan, penting untuk melakukan skrining pembawa (*carrier*) pada anggota keluarga dengan risiko tinggi serta pemantauan sejak fase asimptomatis hingga munculnya gejala, sehingga dapat dilakukan pemberian terapi sedini mungkin.

4. Kesimpulan

ATTRv dapat menyerupai berbagai bentuk polineuropati, baik yang bersifat aksonal maupun demielinatif. Laporan kasus ini memperlihatkan pentingnya mengenali tanda-tanda peringatan seperti kelemahan distal yang dominan, disfungsi otonom yang berat, penurunan berat badan dan tidak adanya respons terhadap imunoterapi, yang seharusnya menjadi indikasi untuk melakukan evaluasi ulang terhadap diagnosis awal. Selain itu, kami juga menggambarkan adanya variasi manifestasi klinis pada varian genetik yang sama serta gambaran demielinatif dapat menjadi salah satu ciri klinis pada ATTRv.

CIDP tidak memiliki biomarker yang spesifik dan dapat menunjukkan gejala klinis yang serupa dengan berbagai jenis neuropati perifer lainnya. Pada kasus-kasus atipikal, diagnosis banding seperti neuropati diabetik, nodopati autoimun, neuropati anti-MAG, amiloidosis AL, POEMS maupun ATTRv perlu dipertimbangkan. ATTRv, secara khusus, perlu dipertimbangkan apabila terdapat manifestasi otonom, terutama jika disertai dengan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan. Diagnosis ATTRv ditegakkan melalui analisis genetik, yang menekankan pentingnya pemeriksaan genetik pada kasus neuropati menyerupai CIDP dengan fitur klinis atipikal.

5. Daftar Pustaka

- [1] Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: A model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):387–404.
- [2] Ando Y, Waddington-Cruz M, Sekijima Y, Koike H, Ueda M, Konishi H, Ishii T, Coelho T. Optimal practices for the management of hereditary transthyretin amyloidosis: real-world experience from Japan, Brazil, and Portugal. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:323.
- [3] Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *American family physician*. 2010;81(7):887-92.
- [4] Gonzalez Caldito N, Habib AA. Diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Practical Neurology (US)*. 2024;23(3):19-25.
- [5] Karam C, Mauermann ML, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, dkk. 3rd Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve*. 2023 Dec.
- [6] Salvalaggio A, Coraci D, Obici L, Cacciavillani M, Luigetti M, Mazzeo A, dkk. Progressive brachial plexus enlargement in hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol*. 2022;269(4):1905–12.
- [7] Amyloidosis. <https://neuromuscular.wustl.edu/nother/amyloid.htm#trrcg>. Cited 2025, May 17
- [8] Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, dkk. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of neurology*. 2021;268:2109-22.
- [9] Chompoopong P, Mauermann ML, Siddiqi H, Peltier A. Amyloid Neuropathy: From Pathophysiology to Treatment in Light-Chain Amyloidosis and Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Annals of neurology*. 2024;96(3):423-40.