

# Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск

А.П.Смирнов, А.В.Сердюк, Е.А.Ковражкина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉elekov2@yandex.ru

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП) – редкое наследственное нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит отложение амилоида в периферических нервах, что ведет к аксональной дегенерации. Заболевание проявляется неуклонно прогрессирующей сенсомоторной и автономной полинейропатией. В неэндемичных областях и при отсутствии семейного анамнеза постановка диагноза может быть значительно затруднена и растягиваться на длительное время. Наиболее часто возникают диагностические трудности при дифференциальной диагностике ТТР-САП с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. Представляем случай ТТР-САП у пациентки с генетически подтвержденной мутацией Phe53Leu в гене транстиретина, демонстрирующий диагностический поиск при данном заболевании.

**Ключевые слова:** транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, наследственный амилоидоз, дифференциальный диагноз.

**Для цитирования:** Смирнов А.П., Сердюк А.В., Ковражкина Е.А. Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 58–62. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.58-62

## Case Reports

### The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: diagnostic search

A.P.Smirnov, A.V.Serdyuk, E.A.Kovrazhkina✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉elekov2@yandex.ru

#### Abstract

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is rare hereditary degenerative disease. It is based on the deposition of amyloid in the peripheral nerves, which leads to axonal degeneration. The disease is demonstrate steadily progressing sensorimotor and autonomic polyneuropathy. In non-endemic regions and in the absence of a family history, the diagnostics is very difficult and it takes a long time. Most often it is difficult to make a differential diagnosis between TTR-FAP and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. The case of TTR-FAP in a patient with a genetically confirmed mutation Phe53Leu in the gene of transthyretin shows a diagnostic search for a given disease.

**Key words:** transthyretin familial amyloid polyneuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, hereditary amyloidosis, differential diagnosis.

**For citation:** Smirnov A.P., Serdyuk A.V., Kovrazhkina E.A. The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: diagnostic search. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 58–62. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.58-62

Транстиретиновый амилоидоз (АТТТ) – системное заболевание, проявляющееся внеклеточным отложением амилоида, предшественником которого является транстиретин, белок, участвующий в транспорте гормона щитовидной железы тироксина и ретинола [1–3]. До 95% транстиретина синтезируется в печени, оставшиеся 5% синтезируются сосудистыми сплетениями желудочков мозга и пигментным эпителием сетчатки глаза [2, 3]. Транстиретин является гомотетрамером, каждая субъединица которого включает 127 аминокислотных остатков и содержит β-структуру [1]. К АТТТ относят редко встречаемый старческий системный амилоидоз, развивающийся в результате возрастных изменений структуры генетически нормального транстиретина, а также наследственный амилоидоз, обусловленный мутацией гена ТТТ, состоящего из 4 экзонов и располагающегося на длинном плече хромосомы 18 [1, 4, 5]. К настоящему времени описаны более 120 мутаций гена ТТТ [1, 4]. Наиболее распространенной мутацией является точечная замена метионина на валин в 30-м положении (Val30Met) [6–8]. В результате мутации возникают конформационные изменения транстиретина, приводящие к термодинамической нестабильности тетрамера и распаду на мономеры, которые, в свою очередь, преобразуются в патологические олигомеры и формируют амилоид [1, 3, 9]. Наследственный АТТТ может проявляться в трех клинических формах: транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-

САП), транстиретиновая семейная амилоидная кардиопатия и транстиретиновый семейный лептоменингеальный амилоидоз [1, 4].

ТТР-САП является наиболее распространенным типом наследственного амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования [10, 11]. Это прогрессирующее инвалидирующее летальное нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит отложение амилоида в эпинеургии, перинеургии, эндоневрии и кровеносных сосудах, что приводит к аксональной дегенерации соматических и вегетативных нервов [1]. При отсутствии лечения ТТР-САП приводит к летальному исходу через 7–12 лет от начала заболевания [12]. Распространенность ТТР-САП в Европе и США составляет примерно 1 на 100 тыс. человек, в эндемичных районах – Португалия, Швеция, Япония – достигает 3,8–1631 на 1 млн в отдельных субрегионах [1, 13].

Заболеванию свойственна широкая генетическая и клиническая гетерогенность. Мутация Val30Met наиболее часто ассоциирована с ТТР-САП, и ее клинические проявления наиболее изучены. В эндемичных регионах (Португалии, Бразилии, Японии) средний возраст дебюта ТТР-САП у носителей Val30Met составляет около 30 лет, но заболевание может развиваться в возрасте от 20 до 70 лет [14–16]. Основной клинической картины является прогрессирующая сенсомоторная и автономная полинейропатия, развивающаяся от дистальных участков нервов к проксимальным, начинающаяся со стоп, постепенно распространяющаяся

на нижние конечности и руки [1, 17]. Вначале поражаются тонкие слабомиелинизированные нервные волокна, проводящие болевую и температурную чувствительность. У больных развивается онемение стоп, появляется нейропатический болевой синдром. Позже страдают уже толстые миелинизированные нервные волокна, появляются двигательные расстройства, парезы, нарушается глубокая чувствительность, развивается сенситивная атаксия [1, 17]. Одновременно поражаются волокна автономной нервной системы, у больных развивается периферическая вегетативная недостаточность – прогрессирующая потеря массы тела, ортостатическая гипотензия, тазовые нарушения – нейрогенный мочевого пузыря, импотенция, гастроинтестинальные расстройства – диарея, сменяющаяся запорами [1, 14, 17, 18]. Полинейропатия носит неуклонно прогрессирующий инвалидизирующий характер, у пациентов нарушается и постепенно становится невозможной ходьба, для передвижения требуется инвалидное кресло, пациенты становятся зависимыми от посторонней помощи. Выделяют 4 стадии (0–3) ТТР-САП в зависимости от сохранности функциональных возможностей больного [1, 12, 19, 20]. При ТТР-САП развивается также поражение сердца (рестриктивная кардиомиопатия, нарушения ритма), почек (протеинурия с последующим развитием почечной недостаточности), глаз (вторичная глаукома, помутнение стекловидного тела), центральной нервной системы (эпилептические припадки, ишемические или геморрагические инсульты, когнитивные нарушения). Смерть наступает от кардиальных нарушений (сердечная недостаточность, летальные нарушения ритма), кахексии, вегетативной недостаточности, вторичной инфекции [1, 12, 21–24]. Мутации не Val30Met менее изучены в связи с более редкой встречаемостью, отличаются по клинической картине. Чаще наблюдается более поздний возраст дебюта заболевания (после 50 лет), могут вначале поражаться руки – карпальные связки, развивается двусторонний синдром карпального канала, заболевание может быть представлено только автономной полинейропатией, преимущественным поражением сердца или глаз [17, 19, 25].

Редкость ТТР-САП, гетерогенность клинической картины создает трудности в диагностике. Лучше диагностируется заболевание в эндемичных районах, при наличии у пациента положительного наследственного анамнеза [12]. В этом случае пациент сам может предположить у себя ТТР-САП и обратиться к специалисту по этому заболеванию. В неэндемичных районах в зависимости от преобладающей симптоматики (неврологической, кардиальной, офтальмологической) больные могут обращаться к разным специалистам. Вследствие недостаточной осведомленности врачей время от появления симптомов болезни до постановки диагноза может превышать 3 года [12].

ТТР-САП следует заподозрить при наличии у больного прогрессирующей сенсомоторной аксональной полинейропатии в сочетании с вегетативными расстройствами (прогрессирующая потеря массы тела, тазовые и желудочно-кишечные расстройства, ортостатическая гипотензия) и отсутствии других причин, объясняющих полинейропатию. Наиболее часто таким больным выставляют диагнозы хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), идиопатической аксональной полинейропатии, лумбального стеноза [12, 26, 27]. Ставят также диагнозы невралгической амиотрофии Шарко–Мари–Тута и болезни двигательного нейрона [12, 26]. При ошибочном выставлении диагноза ХВДП пациенты получают высокие дозы глюкокортикоидов и внутривенных иммуноглобулинов без эффекта, что тоже должно настораживать в отношении возможности ТТР-САП [7].

Инструментальные методы, используемые для объективизации поражения периферических нервов, включают электронейромиографию (ЭНМГ), количественное сенсор-

ное тестирование, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов [1, 7, 12, 15]. Также обследуют другие органы, страдающие при АТТР: сердце (электрокардиография – ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография), глаза (офтальмологический осмотр), почки (анализ мочи) [1, 12]. При выявлении сенсомоторной и автономной прогрессирующей полинейропатии следует подтвердить ее связи с АТТР. Амилоидные депозиты можно обнаружить в биоптатах икрожного нерва, слюнных желез, абдоминальной жировой ткани, слизистой прямой кишки [12, 28–31]. Биоптаты окрашивают конго красным для выявления депозитов амилоида, которые в поляризованном свете дают светло-зеленое свечение [31]. Для установления белка-предшественника амилоида необходимо иммуногистохимическое исследование [31]. Отсутствие амилоидных масс в биоптатах тканей не исключает диагноза ТТР-САП, в связи с этим морфологическое исследование должно проводиться опытным патологом, целесообразно исследовать 2–3 разных образца тканей, и требуется также генетическое исследование [1, 12, 32]. В семьях с ранее выявленной мутацией ТТР подтверждают наличие специфической мутации, в спорадических случаях рекомендовано секвенирование всего гена ТТР [4, 12].

Лечение ТТР-САП эффективно на I стадии заболевания, когда можно замедлить прогрессирование полинейропатии и увеличить выживаемость больного [4, 12]. В 1990-х годах единственным методом лечения ТТР-САП была ортотопическая трансплантация печени, способствующая 20-летней выживаемости у 55,3% пациентов [12, 33, 34]. Операция более эффективна при непродолжительном анамнезе заболевания, молодом возрасте больного, наличии мутации Val30Met, отсутствии выраженной сердечной недостаточности [34]. Устраняя основной источник мутантного транстиретина в печени, трансплантация печени, однако, не предотвращает отложение амилоида в сердечной мышце, стекловидном теле и центральной нервной системе [1, 20, 35]. При наличии у больного сопутствующей тяжелой сердечной или почечной недостаточности иногда проводятся комбинированные трансплантации – печени и сердца, сердца и почки [1, 12, 36].

В последние годы появились возможности консервативного патогенетического лечения ранних стадий ТТР-САП. Рекомендованный к применению в Европе и России на I стадии ТТР-САП тафамидис способствует стабилизации молекулы транстиретина, препятствуя распаду ее на амилоидогенные мономеры. В 18-месячном исследовании показано, что тафамидис по сравнению с плацебо способствует замедлению прогрессирования полинейропатии и стабилизации тетрамера транстиретина [37]. Аналогичным действием обладает нестероидный противовоспалительный препарат дифлунизал, в 24-месячном исследовании показано замедление на фоне его приема прогрессирования полинейропатии по сравнению с плацебо [38]. Применение дифлунизала ограничено его серьезными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Помимо патогенетического лечения применяется симптоматическая терапия – средства для купирования нейропатического болевого синдрома, противодиарейные средства, лечение ортостатической гипотензии, сердечной недостаточности, имплантация кардиостимулятора при нарушении ритма, витректомию при поражении стекловидного тела.

Представляем собственное наблюдение пациентки с ТТР-САП с выявленной мутацией в гене ТТР без наследственного анамнеза, демонстрирующее трудности диагностического поиска при этом редком заболевании в неэндемичном регионе.

### Клинический случай

**Пациентка Ч.**, 1955 г. р. С конца 2014 г., в возрасте 59 лет, начала отмечать нарушение походки, периодически

были падения при подъеме по лестнице. Стала возникать скованность в икроножных мышцах. В течение 4 мес похудела на 15 кг. С конца февраля 2015 г. пациентка обнаружила замедление темпа ходьбы, трудности при вставании со стула, и с октября 2015 г. затруднился подъем по лестнице без помощи рук. Обращалась к неврологу, остеопату по месту жительства. Амбулаторно проводилось лечение тиоктовой кислотой, нейромидином, осуществлялись ЭНМГ нижних конечностей (аксонально-демиелинизирующая полинейропатия), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (очаги сосудистого генеза). В октябре 2015 г. при диспансеризации изменения со стороны внутренних органов не выявлены. В связи с нарастающей слабостью в ногах, неустойчивостью при ходьбе и падениями пациентка госпитализирована в Клинику нервных болезней им. А.Я.Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», где находилась на стационарном лечении с 05.11.2015 по 23.11.2015.

При осмотре в КНБ им. А.Я.Кожевникова в соматическом статусе: правильное телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Тургор кожи сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Область суставов не изменена. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 64 уд/мин. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Ориентирована, контактна, эмоционально лабильна. Черепные нервы без патологических изменений. Симптом орального автоматизма: хоботковый, Маринеску–Радовици с 2 сторон. Двигательная сфера: умеренная гипотрофия мышц конечностей. Сила аксиальной мускулатуры достаточная, мышц конечностей – снижена до 3,5–4 баллов в дистальных и в меньшей степени – в проксимальных отделах. Пассивные движения в полном объеме. Тонус мышц конечностей снижен в руках и ногах. Сухожильные рефлексы низкие, симметричные. Патологические симптомы не вызываются. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга – легкая неустойчивость. Чувствительность: поверхностная (болевая и температурная) изменена по мозаичному типу с уровня колен, вибрационная чувствительность снижена с уровня гребня подвздошных костей. Суставно-мышечное чувство снижено с уровня колен. Тазовые функции не нарушены.

Данные лабораторных исследований: общий и биохимический анализы крови – в пределах нормы; лейкоцитурия и бактериурия в общем анализе мочи; RW, ВИЧ, HbsAg, HCV – отрицательно. Антинейрональные антитела в крови не обнаружены. Уровень витамина B<sub>12</sub> в крови – в пределах нормы. Исключена парапротеинемия. Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный полная, белок 0,12 г/л, глюкоза – 65 мг/%, цитоз – (6/3) 2 клетки в 1 мг<sup>3</sup>, лимфоциты – 4, нейтрофилы – 2, атипичных клеток нет.

Данные инструментальных исследований. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 уд/мин; зрительные вызванные потенциалы – в норме; соматосенсорные вызванные потенциалы – поражение быстропроводящих волокон с ног по типу снижения объема афферентации, вероятность периферического уровня, признаки центральной сенситизации. Игольчатая электромиография (ЭМГ): полученные данные не позволяют исключить невралный уровень поражения с нечеткими признаками текущего денервационного процесса в мышцах нижних конечностей. ЭНМГ: моторная аксонопатия левого срединного нерва, мотосенсорная миелінопатия правого локтевого нерва, миеліно- и аксонопатия левого малоберцового нерва, аксонопатия правого большеберцового нерва, аксономіелінопатия правого икроножного нерва.

Пациентке был поставлен диагноз вероятной ХВДП, несмотря на нормальный уровень белка в ликворе.

Проводилось лечение: грандаксин, ранитидин, Солу-Медрол – 1000 мг внутривенно капельно №5. Было реко-

мендовано продолжить прием преднизолона в дозе 1 мг/кг в сутки – 60 мг/сут в течение 2 мес с последующей коррекцией дозы под наблюдением невролога. В 1-й месяц лечения пациентка отмечала небольшую положительную реакцию на преднизолон, однако в дальнейшем слабость в конечностях нарастала, несмотря на продолжающуюся терапию.

25.01.2016 (через 2 мес после выписки) – повторно госпитализирована в КНБ им. А.Я.Кожевникова с диагнозом «прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия, предположительно паранеопластическая» (в 1995 г. проведена экстирпация матки с правым яичником по поводу миомы больших размеров, в 2012 г. – резекция тонкой кишки по поводу ангиолипофибромы).

Повторно выполнена ЭНМГ: по сравнению с исследованием от 11.2015 в двигательных волокнах срединного нерва возникли признаки миелінопатии,росло аксональное поражение чувствительных волокон локтевого и двигательных и чувствительных волокон нервов ног.

Проводилось лечение: Метипред 36 мг утром с постепенным снижением дозы, азатиоприн 50 мг, Сермион, Актотегин, церебролизин, пирацетам. За время лечения в стационаре отмечалась небольшая положительная динамика в виде уменьшения неустойчивости при ходьбе и уменьшения гипестезии в голенях и стопах. Пациентка оставалась нетрудоспособной из-за выраженного двигательного дефицита в ногах.

08.02.2016 было отмечено появление кашля и мокроты с прожилками крови. На рентгенограммах грудной клетки в нижних долях обоих легких были выявлены участки инфильтрации, больше справа. Изменения на компьютерной томографии (КТ) могли соответствовать пневмонии. Пациентка была переведена в пульмонологическое отделение Городской клинической больницы №3, где находилась с 11.02.2016 по 01.03.2016 с диагнозом «интерстициальное заболевание легких – криптогенная организирующаяся пневмония, леченная глюкокортикоидами и цитостатиками, респираторный бронхолит; прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия (паранеопластическая?)». Проводилась терапия левофлоксацином по 500 мг/сут 14 дней, Метипредом – 32-28-24-20 мг/сут, азатиоприном по 100–150 мг/сут. Рекомендован длительный прием Метипреда по 8 мг ежедневно и азатиоприна по 50 мг 3 раза в день.

Однако после стационара у пациентки появились отеки нижних конечностей, жжение в стопах, стала ходить с односторонней опорой. Азатиоприн и Метипред были отменены.

Обследование было продолжено амбулаторно. Проводился онкопоиск, не выявивший первичной опухоли. КТ брюшной полости – гепатомегалия и добавочная доляка селезенки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы – диффузные изменения щитовидной железы, узловое образование в правой доле. Маммография – остаточные явления фиброзно-кистозной мастопатии. Эзофагогастродуоденоскопия: микотическое поражение слизистой пищевода, недостаточность кардии, аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и поверхностный гастрит. Сцинтиграфия костей скелета – без патологии. При УЗИ вен нижних конечностей выявлена проходимость глубоких и подкожных вен ног без признаков клапанной несостоятельности. При МРТ грудного отдела позвоночника выявлены признаки остеохондроза.

С начала мая 2016 г. пациентка стала ходить с опорой на ходунки, в связи с чем была госпитализирована в Научный центр неврологии, где находилась на лечении с 24.05.16 по 22.06.2016 с диагнозом «полинейропатия; системное заболевание соединительной ткани?».

Вновь проведена ЭНМГ нервов верхних и нижних конечностей. Проводящая функция двигательных волокон

срединных и локтевых нервов с двух сторон не нарушена, отмечаются нарушения проведения по чувствительным волокнам указанных нервов. В ногах (вероятно, из-за выраженного отека) нет ответа во всех исследуемых нервах. При проведении игольчатой ЭМГ выявлены признаки денервационно-реиннервационного процесса.

Данные лабораторных исследований: общий анализ – тромбоцитопения; общий анализ мочи – бактериурия; биохимический анализ крови – гиперхолестеринемия, гипокалиемия. С-реактивный белок – норма, ревматоидный фактор – норма, витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота в крови – норма. Антинуклеарный фактор (ANA screen) – 5,80 (повышен), антитела к цитоплазме нейтрофилов 0,2 Ед (норма), антитела к двуспиральной ДНК – 7–7,60 Ед/мл (норма), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду – 2,60 МЕ/мл (норма). Консультация терапевта «бактериурия; нефритический синдром?».

Рекомендована консультация ревматолога для исключения системного заболевания соединительной ткани. 16.08.2016 пациентка обратилась в НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой, где были выявлены гиперпродукция ANA (1:320), aRo>200 (норма до 25) и умеренное снижение С4 до 0,6 (норма 0,9–1,6), стоматолог выявил паренхиматозный паротит со снижением секреции 3-й степени, офтальмолог диагностировал гипоплакрию 1–2-й степени. Была рекомендована терапия высокими дозами внутривенного человеческого иммуноглобулина.

23.08.2016 в НЦН назначено лечение человеческим иммуноглобулином (Октагам) внутривенно капельно в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней. 05.09.2016 пациентка консультирована в Московском миастеническом центре, где вновь был рекомендован курс лечения человеческим иммуноглобулином в суммарной дозе 100 г препарата.

С 07.11.2016 по 14.11.2016 находилась на лечении в НЦН с диагнозом «ХВДП, ассоциированная с синдромом Шегрена». Пациентка проходила курс иммуноглобулина по назначенной схеме. Проводимая иммуносупрессивная, иммуномодулирующая и метаболическая терапия не оказала должного эффекта.

Через 7 мес, 14.06.2017, в НЦН была проведена биопсия икроножного нерва. Заключение: описанная морфологическая картина более всего соответствует хронической аксональной полинейропатии с признаками васкулита. Повышенная пролиферация шванновских клеток предполагает аксональную регенерацию. Окраска конго красным отрицательная. Таким образом, биопсия нерва выявила аксональную полинейропатию – нехарактерную для ХВДП картину. Несмотря на отсутствие милоидных депозитов в нерве, пациентка обратилась к генетику для выявления мутаций в гене транстиретина.

Результаты проведенного генетического анализа от 05.10.2017: проведено исследование всей кодирующей последовательности областей экзон-интронных соединений гена TTR, ответственного за развитие наследственного амилоидоза. В результате анализа в экзоне 2 гена TTR выявлен патогенный вариант с.157T>C9 (Phe53Leu; p.F53L; устаревшее название мутации – Phe33Leu) в гетерозиготном состоянии. Диагноз «наследственный амилоидоз» молекулярно-генетическими методами подтвержден.

В дальнейшем пациентка консультирована в НЦН и консилиумом специалистов-неврологов. При осмотре общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сухие, трофические изменения кожи кистей рук и стоп. Частота дыханий 16 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. Стул со склонностью к запорам. В неврологическом статусе менингеальных и общемозговых знаков нет. Черепные нервы интактны. Отмечается вялый тетрапарез: в руках проксимально 4 балла, дистально – 3 балла, в ногах проксимально 2 балла, дистально – плегия. Сухожильная арефлексия, диффузная мышечная

гипотония. Чувствительность нарушена по полиневритическому типу с преобладанием расстройств глубокой чувствительности в пальцах кистей и стоп, вегетативно-трофические изменения кожи конечностей, диффузный гипогидроз. Ортостатическая гипотензия не выражена. Тазовые функции контролирует. Выполнение координаторных проб ногами невозможно, в руках интенции нет.

Заключение: у пациентки имеет место ТТР-САП. Неврологический фенотип. Пациентке по жизненным показаниям назначен препарат Виндакель (международное непатентованное наименование тафамидис) в дозировке 20 мг/сут пожизненно.

Генетический анализ проведен взрослым детям пациентки, на момент обследования здоровым. Та же мутация гена TTR (Phe53Leu) выявлена у сына пациентки, у дочери не обнаружена.

## Обсуждение

Представлен случай генетически подтвержденной ТТР-САП, дебютировавшей на 60-м году жизни у пациентки в неэндемичном (жильница Москвы) регионе, без наследственного анамнеза. Выявлена редкая мутация Phe53Leu, не свойственная регионам с наибольшей распространенностью ТТР-САП Val30Met. Длительный – 3-летний – период постановки диагноза демонстрирует обычные диагностические трудности при данной патологии.

У пациентки развивается сенсомоторная полинейропатия, распространяющаяся «снизу вверх», дебютировавшая нарушениями походки, неуклонно прогрессирующая и приводящая в конечном итоге к инвалидизации (опора сначала на трость, потом на ходунки, еще позже – передвижение на коляске). ЭНМГ указывает на преимущественно аксональный тип поражения сенсорных и моторных нервных волокон (изменения углубляются при обследованиях в динамике), в ликворе не выявляется повышенного уровня белка, тем не менее пациентке «по клинике» выставляется диагноз ХВДП и назначается иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, цитостатики), не принесшая эффекта. Проводится всестороннее обследование для выявления причины прогрессирующей полинейропатии – тщательное общесоматическое обследование, анализ крови на содержание В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, онкопоиск для исключения паранеопластического генеза, обследование у ревматолога для выявления системного заболевания соединительной ткани. В результате выявляются неспецифические изменения (повышенные уровни ANA и aRo), гипосекреция слезы и слюны (возможно, в результате свойственного ТТР-САП поражения вегетативных волокон иннервирующих железы нервов), что трактуется как синдром Шегрена, а полинейропатия – как ассоциированная с ним. Назначенные курсы лечения внутривенным человеческим иммуноглобулином также не дают эффекта. Для выявления формы полинейропатии проводится биопсия нерва, выявившая аксональный характер поражения и не обнаружившая характерной для ХВДП картины. При окраске конго красным не выявлено амилоидных отложений, что не исключает диагноз амилоидоза, так как методика не обладает высокой чувствительностью, и требуются повторные биопсии, достаточная квалификация патолога и молекулярно-генетическое исследование, которое и было проведено.

В результате, несмотря на тщательное и всестороннее обследование, окончательный диагноз ТТР-САП выставлен при значительной прогрессии полинейропатии – тетрапарез, арефлексия, грубые чувствительные нарушения, присоединение вегетативных расстройств (трофические изменения кожи, гипогидроз, гипотония). На этой стадии эффективность лечения может быть недостаточной, требуется дальнейшее наблюдение для ее оценки. При выявлении наследственного амилоидоза также требуется до-

обследование у кардиолога (тем более что у пациентки присутствуют отеки на ногах и гепатомегалия, которые могут быть проявлением, в том числе, сердечной недостаточности). Поражения почек (кроме бактериурии) и глаз (кроме гиполакримии), свойственных отложению амилоида, у больной не выявлено.

Таким образом, приведенный пример демонстрирует необходимость настороженности в отношении наследственного амилоидоза даже в неэндемичных районах. Учет всех особенностей заболевания – преимущественно аксонального характера поражения периферических нервов, отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии, присоединения вегетативных нарушений – должен помочь в дифференциальной диагностике с ХВДП и ускорить направление больных на биопсию (для уточнения морфологии поражения нерва и выявления отложений амилоида) и молекулярно-генетическое исследование (для выявления мутаций в гене TTR).

#### Литература/References

1. Зиновьева О.Е., Сафулина Э.И. Транстретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. / Zinov'eva O.E., Safulina E.I. Transtretinovaia amiloidnaia polineuropatiia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniia. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. [in Russian]
2. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36: 411–23.
3. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of therapeutic strategies of ameliorate the transthyretin amyloidosis. *Curr Pharm des* 2008; 14 (30): 3219–30.
4. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (9): 1036–43.
5. Barreiros AP, Galle PR, Otto G. Familial amyloid polyneuropathy. *Diq Dis* 2013; 31 (1): 170–4.
6. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Trans Res* 1983; 102 (4): 590–603.
7. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurology* 2011; 10 (12): 1086–97.
8. Cruz MW, Schmidt H, Botteman MF et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid* 2017; 24 (1): 109–10.
9. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J* 2007; 274 (7): 1637–50.
10. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Eng J Med* 1997; 337: 898–909.
11. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; 69: 693–8.
12. Adams D, Suhr OB, Hund E et al. European Network for T-F. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (Suppl. 1): S14–26.
13. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid* 2017; 24 (1): 111–2.
14. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1057–62.
15. Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidotic for clinicals. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
16. Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener* 2014; 3: 19.
17. Benson MD et al. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 1996; 3: 44–56.
18. Ikeda S, Yanagisawa N, Hongo M, Ito N. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: a correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci* 1987; 79 (1): 129–39.
19. Зиновьева О.Е., Умари Д., Солоха О., Яхно Н. Амилоидная невропатия у пациента с транстретиновым семейным амилоидозом. *Неврол. журн.* 2016; 5: 305–12. / Zinov'eva O.E., Umari D., Solokha O., Iakhno N. Amiloidnaia nevropatiia u patsienta s transtretinovyim semeinym amiloidozom. *Nevrol. zhurn.* 2016; 5: 305–12. [in Russian]
20. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 119: 129–39.
21. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005; 65 (7): 1051–6.
22. Algarrondo V, Dinanian S, Juin C et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1069–75.
23. Rousseau A, Kaswin G, Adams D et al. Ocular involvement in familial amyloid polyneuropathy. *J Fr Ophtalmol* 2013; 36: 779–88.
24. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1337–46.
25. Sousa A, Andersson R, Drugge U et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Human heredity* 1993; 43 (5): 288–94.
26. Adams D, Lorezon P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 564–72.
27. Adams D, Lorezon P, Theaudin M et al., French Network for FAP. Regional difference and similarity of familial amyloid polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012; 19: 61–4.
28. Do AB, Coelho T, Sousa A, Guimaraes A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid* 2009; 16: 232–8.
29. Westermark P. Subcutaneous adipose tissue biopsy for amyloid protein studies. *Methods Mol Biol* 2012; 849: 363–71.
30. Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC. Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci* 1966; 251: 501–6.
31. Picken MM, Westermark P. Amyloid detection and typing: summary of current practice and recommendations of the consensus group. *Amyloid* 2011; 18: 48–50.
32. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004; 69: 159–78.
33. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113–6.
34. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847–54.
35. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantaton. *Amyloid* 2007; 14: 277–82.
36. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid* 2006; 13: 143–53.
37. Coelho T, Maia LF, Martins da SA et al. Tadamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
38. Berk JL, Suhr OB, Obici L et al., Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2658–67.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Смирнов Андрей Павлович** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Сердюк Анна Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Ковражкина Елена Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: [elekov2@yandex.ru](mailto:elekov2@yandex.ru)