

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.12.67-71>

Семейный случай наследственного транстриетинового амилоидоза с полинейропатией (ATTR-амилоидоз)

Лашевич П.Д., Матулевич С.А.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края
350000, г. Краснодар, ул.1 Мая, д.167

Приводится описание семейного случая наследственного транстриетинового амилоидоза. Проведено клиническое обследование и молекулярно-генетическое тестирование пациента 50 лет, его родного брата 44 лет и его сына 30 лет с симптомами полинейропатии, нарушением пищеварения и мочеиспускания. У всех троих пациентов обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.199G>C (p.(Gly67Arg), p.(G67R) в экзоне 2 гена *TTR* в гетерозиготном состоянии. Указанный вариант описан при наследственном транстриетиновом семейном амилоидозе. Установление точного диагноза пациентам с симптомами полинейропатии неясного генеза позволит эффективно проводить профилактические мероприятия, минимизировать риск осложнений и провести своевременное медико-генетическое консультирование семьи с целью прогноза потомства.

Ключевые слова: наследственный транстриетиновый амилоидоз, полинейропатия, транстриетин, ATTR-амилоидоз.

Для цитирования: Лашевич П.Д., Матулевич С.А. Семейный случай наследственного транстриетинового амилоидоза с полинейропатией (ATTR-амилоидоз). *Медицинская генетика* 2023; 22(12): 67-71.

Автор для корреспонденции: Лашевич Полина Дмитриевна; **e-mail:** polinalashevich@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.11.2023

Familial case of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (ATTR amyloidosis)

Lashevich P.D., Matulevich S.A.

Research Institute Regional Clinical Hospital No. 1
167, 1 Maya st., Krasnodar, 350000, Russian Federation

A family case of hereditary transthyretin amyloidosis is described. A clinical examination and molecular genetic testing of a 50-year-old patient, his 44-year-old brother and his 30-year-old son with symptoms of polyneuropathy, indigestion and urination were carried out. All three patients had a pathogenic variant of the nucleotide sequence c.199G>C (p.(Gly67Arg), p.(G67R) in exon 2 of the *TTR* gene in the heterozygous state. This variant was described in hereditary transthyretin familial amyloidosis. Establishing an accurate diagnosis for patients with symptoms of polyneuropathy of unclear genesis will allow effective preventive measures, minimize the risk of complications and conduct timely medical and genetic counseling for family.

Key words: hereditary transthyretin amyloidosis, polyneuropathy, transthyretin, ATTR-amyloidosis.

For citation: Lashevich P.D., Matulevich S.A. Familial case of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (ATTR amyloidosis). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(12): 67-71. (In Russ.)

Corresponding author: Polina D. Lashevich; **e-mail:** polinalashevich@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state of the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 30.11.2023

Введение

Наследственный транстриетиновый семейный амилоидоз с полинейропатией (ATTR-амилоидоз), также известный как семейная амилоидная полинейропатия – тяжелое системное заболе-

вание, характеризующееся внеклеточным отложением фибрилл амилоида, состоящих из транстриетина, в эпидермии нервных клеток, физиологической функцией которого является транспорт тироксина и рети-

нола [1]. Транстиретин синтезируется, главным образом, в печени, около 5% синтезируется в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаза [1]. Мутантный транстиретин образует нерастворимые амилоидные соединения, которые, накапливаясь, вызывают прогрессирующее нарушение функции клетки и могут привести к ее гибели [1].

АТТР-амилоидоз — наиболее распространенная форма наследственного амилоидоза [1]. До 1990 года АТТР-амилоидоз считался редким заболеванием, эндемичным для Северной Португалии, Северной Швеции и двух регионов Японии с популяционной частотой от 1:10 до 1:10000 случаев [2]. С 1990 годов появились новые эндемичные районы — на Кипре и Майорке [2]. В настоящее время случаи заболевания зарегистрированы в 29 странах Европы, а также в США, Китае и Индии [2]. По данным [2], людей с АТТР-амилоидозом в мире насчитывается около 10–11 тысяч человек. Эта оценка была основана на известной распространенности в Португалии, Швеции и конкретных регионах Японии с дополнением данными из семи стран (Франция, Италия, Турция, Кипр, Болгария, Германия и Нидерланды), где зарегистрированы пациенты с данным заболеванием [1, 2]. Распространенность заболевания в Российской Федерации в настоящее время неизвестна.

АТТР-амилоидоз возникает вследствие мутаций гена транстиретина *TTR*, локализованного на хромосоме 18 и содержащего 4 экзона [1]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Найдено около 120 различных точковых мутаций [1], а также описана одна делеция в гене *TTR* [2]. Наиболее распространенной является мутация Val30Met — замена метионина на валин в положении 30, составляющая 50% от всех мутантных аллелей [1]. В странах, где это заболевание не эндемично, спектр патогенных вариантов гена более широк. Например, во Франции обнаружено 29 патогенных вариантов гена *TTR* [1].

В эндемичных районах АТТР-амилоидоз обычно манифестирует у пациентов после 50 лет [1]. Если пенетрантность составляет менее 100%, носители патогенного варианта в гене *TTR* могут доживать до преклонного возраста без признаков заболевания, но у их детей возможны проявления заболевания с разным возрастом манифестации [1].

С ростом осведомленности врачей клинических специальностей об АТТР-амилоидозе и с более широким использованием в практике методов молекулярно-генетических исследований число вновь диагностируемых случаев, вероятно, возрастет.

Клинический случай

У двух родных братьев в возрасте 50 лет и 44 лет, а также у сына одного из братьев 30 лет с полинейропатией неуточненного генеза диагностирован АТТР-амилоидоз.

Один из братьев, пациент С., 50 лет, обратился в Кубанскую МГК с жалобами на жжение, онемение, болезненные ощущения в стопах и кистях по типу «перчаток и носков», отечность в стопах, похудание рук и ног, онемение в области рта, кончика носа, эпизоды нечеткости зрения в правом глазу, нарушение эрекции, нарушение походки.

Симптомы возникли в возрасте 48 лет, когда пациент впервые отметил снижение чувствительности в нижних конечностях. Обратился к неврологу, был направлен на ЭНМГ нижних конечностей, где было выявлено выраженное поражение нервов верхних и, особенно, нижних конечностей по смешанному аксонально-демиелинизирующему типу. Были снижены амплитуда М-ответов локтевых нервов, СРВ по моторным волокнам срединных и локтевых нервов, сенсорные ответы не вызывались, М- и С-ответы с нервов ног достоверно не вызывались. Скорости проведения импульса, полученные при стимуляции n. ulnaris справа, снижены и составили 44 м/с. Поставлен диагноз: полинейропатический синдром с сенсорными нарушениями и выраженными нейропатическими болями. Туннельный карпальный синдром. Синдром беспокойных ног. Рекомендована консультация генетика.

Пациент прибыл на консультацию в МГК НИИ-ККБ№1 г. Краснодара. По данным клинико-генеалогического анализа было выявлено, что у сына пациента похожие жалобы. Сам пациент отмечал, что болезненность в ногах испытывал и его отец во взрослом возрасте, но за медицинской помощью не обращался. При осмотре в фенотипе отмечались снижение поверхностной и глубокой чувствительности в нижних конечностях по полиневритическому типу, а также болезненность при пальпации лучезапястного сустава справа. В биохимическом анализе крови выявлено незначительное снижение общего белка и глюкозы. На фоне нейрометаболической терапии, назначенной неврологом, пациент отмечал некоторое улучшение (улучшилась чувствительность в стопах).

В Центре молекулярной генетики, г. Москва методом прямого секвенирования проведено исследование всех кодирующих последовательностей и областей экзон-интронных соединений гена *TTR*. В результате в экзоне 2 гена *TTR* выявлен патогенный вариант

c.199G>C (p.(Gly67Arg), p.(G67R) в гетерозиготном состоянии.

Учитывая жалобы и анамнез заболевания, результаты инструментальных методов обследования (ЭНМГ), данные генеалогического анализа и молекулярно-генетического исследования, пациенту поставлен диагноз: *наследственный транстиретиновый семейный амилоидоз. Аутомно-доминантный тип наследования*. Рекомендовано наблюдение и лечение у невролога, а так же медико-генетическое консультирование сына пациента и его родного брата.

Пациент В., 30 лет, сын пациента С., обратился на консультацию в МГК НИИ ККБ №1 г. Краснодара с жалобами на нарушение походки, неспособность встать на носки и пятки, ограничение движения в голеностопных суставах, снижение массы тела, пониженное давление, учащение сердцебиения, задержку мочеиспускания, нарушение эректильной функции.

До 27 лет вел активный образ жизни, занимался спортом. Но в 2020 году (с 28 лет) впервые после физической нагрузки возникла боль в поясничном отделе позвоночника. На фоне ЛФК боль регрессировала. После данного эпизода пациент отметил выраженное снижение массы тела в течение полугода с 78 кг до 55 кг. В этот же период появились боли в икроножных мышцах. Через некоторое время присоединились неприятные ощущения покалывания в стопах, стал отмечать болезненность при ходьбе. Через полгода развилась длительная диарея, не сопровождающаяся тошнотой, рвотой, болями в животе. Обратился к гастроэнтерологу. При ФГДС обнаружена морфологическая картина амилоидоза желудка. Повторно консультирован гастроэнтерологом, поставлен диагноз: ГЭРБ, неэрозивная форма. Хронический гастродуоденит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*. Вторичный амилоидоз желудка. В течение следующего года пациент стал отмечать нарастающее онемение в ногах, парестезии, нарушение ходьбы прогрессировало. Пациент обратился к неврологу в ККБ №1 им. профессора Очаповского С.В. г. Краснодара, был госпитализирован в неврологическое отделение, где на ЭНМГ выявлено грубое поражение малоберцового и большеберцового нервов, моторных и сенсорных волокон. Выраженное поражение моторных и сенсорных волокон срединного и локтевого нервов по аксональному типу. Скорость проведения импульса, полученные при стимуляции *n. ulnaris D*, слабо снижена (51 м/с), НГН= 52,4м/с. Терминальные латентности полученная при стимуляции *n. ulnaris D*, повышены 3,7мс. Резидуальная латентность *n. ulnaris D* – 2,7мс, повышена. Пациент консультирован кардио-

логом, после проведения ЭХО-КГ выявлен малый перикард, заподозрен системный амилоидоз с поражением сердца. В биохимическом анализе крови выявлено незначительное снижение общего белка. Поставлен диагноз: хроническая дистальная симметричная аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорно-вегетативная полинейропатия конечностей. Нижний, преимущественно дистальный периферический парепарез с легким нарушением функции ходьбы. Назначена консультация генетика в рамках обследования в условиях неврологического отделения.

На консультации пациент предоставил данные проведенного молекулярно-генетического исследования всех кодирующих последовательностей и областей экзон-интронных соединений гена *TTR* методом прямого секвенирования в Центре молекулярной генетики, г. Москва. В результате исследования в экзоне 2 гена *TTR* выявлен патогенный вариант c.199G>C (p.(Gly67Arg), p.(G67R) в гетерозиготном состоянии. Данный вид исследования пациент выполнил самостоятельно после установления диагноза его отцу. В фенотипе пациента обращала на себя внимание низкая масса тела (ИМТ 17,96), походка по типу «степпажа». При пальпации правого лучезапястного сустава пациент отмечал болезненность.

Учитывая жалобы и анамнез заболевания, данные генеалогического анализа, результаты инструментального (ЭНМГ, ФГДС) и молекулярно-генетического обследования, пациенту поставлен диагноз: *наследственный транстиретиновый семейный амилоидоз. Аутомно-доминантный тип наследования*.

Пациент Б. 44 года (родной брат пациента С. и родной дядя пациента В.) обратился в МГК НИИ ККБ №1 г. Краснодара по рекомендации своего брата с жалобами на слабость, онемение и режущие боли в нижних и верхних конечностях, трудности при мочеиспускании, низкое артериальное давление.

Изменения состояния здоровья отметил с 41 года, когда впервые появилась слабость в мышцах нижних конечностей, затем присоединились режущие боли в верхних конечностях. После обследования у невролога был поставлен диагноз: аксонально-демиелинизирующая полинейропатия с преимущественным поражением ног, синдромом ортостатической гипотензии, сенсорными нарушениями и нейропатическим болевым синдромом, вероятно, наследственно обусловленная. При ЭНМГ выявлено грубое поражение сенсорных и моторных ветвей берцовых нервов с обеих сторон с нарушением возбудимости. Стимуляционная ЭМГ не проводилась в связи с отказом пациента.

При осмотре выявлены снижение поверхностной чувствительности в нижних конечностях, желтушная окраска кожных покровов, нарушение походки по типу «степпажа». На предоставленной ЭКГ отмечается удлинение интервала QT.

В Центре молекулярной генетики, г. Москва методом прямого секвенирования проведено исследование всех кодирующих последовательностей и областей экзон-интронных соединений гена *TTR*. В экзоне 2 гена *TTR* выявлен патогенный вариант с.199G>C (p.(Gly67Arg), p.(G67R) в гетерозиготном состоянии.

По данным клинико-генеалогического анализа, инструментального (ЭНМГ) и молекулярно-генетического обследования, пациенту поставлен диагноз: *наследственный транстиретиновый семейный амилоидоз. Аутосомно-доминантный тип наследования.*

Обсуждение

АТТР-амилоидоз – редкое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с различным возрастом манифестации и большой клинической вариабельностью. Проявление заболевания чаще всего начинается с прогрессирующей полинейропатии, сопровождающейся снижением поверхностной и глубокой чувствительности в конечностях, жгучими болями по типу «перчаток» и «носок», нарушением тазовых функций.

Вариант с.199G>C, p.(Gly67Arg) в гене *TTR*, выявленный у наших пациентов, является одним из самых редких. Частота его встречаемости в мире оценивается в 4 на 100000 человек (по данным проекта GnomAD-exomes). Данных о частоте данного варианта в России нет.

Вариант с.199G>C, p.(Gly67Arg) в гене *TTR* описан у японского пациента, у которого заболевание дебютировало с потери веса, ортостатической гипотензии и диареи в возрасте 29 лет, а также с расстройства чувствительности в ногах и гипогидроза [4]. Ни у его родителей, ни у двух братьев не было похожих симптомов. У родителей не было выявлено этого патогенного варианта [4].

В итальянской семье также ранее описана выявленная мутация [5]. Пробанд и его родная сестра обследовались у невролога с 16 лет с полинейропатией неясного генеза, подтвержденной на ЭНМГ [5]. В биоптате икроножных мышц выявлены отложения амилоида [5]. Отец больного наблюдался у невролога с 39 лет с диагнозом полинейропатия смешанная с вегетативной дисфункцией, в возрасте 41 года самостоятельно не ходил, скончался в 42 года от сердечной недостаточности [5].

Признаки сенсо-моторной полинейропатии, туннельный синдром, арефлексия или гипорефлексия, изменения на ЭНМГ, характерные для демиелинизации, часто приводят к ошибочным диагнозам у пациентов с АТТР-амилоидозом [1]. Раннее выявление вегетативных нарушений повышает точность диагностики. Вегетативные нарушения включают гипогидроз, снижение эректильной функции, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, ортостатическую гипотензию и нейрогенный мочевого пузыря. Сердечные проявления встречаются у 50% пациентов с АТТР-амилоидозом. Из-за низкого уровня эритропоэтина может наблюдаться анемия. Поражение глаз проявляется помутнением стекловидного тела, синдромом «сухого глаза», глаукомой, нарушением зрачковых рефлексов [1]. АТТР-амилоидоз следует подозревать у людей с прогрессирующей симметричной сенсо-моторной полинейропатией, имеющих хотя бы один из нижеперечисленных критериев [2]:

- семейный анамнез полинейропатии;
- боли и/или нарушения чувствительности в верхних и нижних конечностях;
- кистевой туннельный синдром неустановленного генеза;
- функциональные нарушения ЖКТ и необъяснимая потеря массы тела;
- гипертрофия левого желудочка при отсутствии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии или других причин, способных вызвать патологию сердечной мышцы;
- идиопатическая кардиомиопатия с удлинением интервала PQ по данным ЭКГ;
- нарушение функции почек (альбуминурия, альбуминемия);
- помутнение стекловидного тела.

На сегодняшний день зарегистрирован единственный известный ген, связанный с транстиретиновым амилоидозом, в котором обнаруживают более 99% патогенных вариантов [6].

Заключение

Несмотря на то, что АТТР-амилоидоз является редким заболеванием, наследственные болезни нервной системы занимают одно из ведущих мест в структуре генной патологии. В большинстве случаев наследственные болезни нервной системы имеют прогрессирующий характер и приводят к ранней инвалидизации пациента.

У диагностируемых нами пациентов отмечается выраженный клинический полиморфизм заболевания, несмотря на одинаковый патогенный вариант с.199G>C (p.(Gly67Arg) в гене *TTR* у всех членов семьи. Так же обращает на себя внимание разный возраст манифестации заболевания, колеблющийся от 28 до 48 лет.

Тем не менее, в данной семье можно отметить наличие патогномичных симптомов, так называемых «красных флагов» АТТР-амилоидоза, у каждого члена семьи: у пациента С. – жгучие боли по типу «перчаток и носков», карпальный туннельный синдром, снижение зрения, замедление проведения нервного импульса в локтевом нерве по данным ЭНМГ; у пациента В. – амилоидоз желудка, идиопатическая кардиопатия с гидроперикардом, изменение походки, резкое снижение массы тела за короткий период времени; у пациента В. – постоянное понижение артериального давления, удлинение интервала QT по данным ЭКГ.

Надо отметить, что у всех обследованных нами членов данной семьи выявлены и неспецифические симптомы, такие как нарушения чувствительности и боли в верхних и нижних конечностях, изменения на ЭНМГ по демиелинизирующему типу, нарушение эрекции и мочеиспускания, которые могут замедлить диагностический поиск или привести к постановке неверного диагноза. Поэтому своевременное направление пациента с прогрессирующим мультисистемным поражением на консультацию к врачу-генетику может не только помочь ускорить диагностику АТТР-амилоидоза, минимизировать развитие осложнений, замедлить прогрессирование заболевания путем своевременного назначения патогенетической терапии, но и получить информацию о причинах данного заболевания и рисках проявления болезни у других членов семьи.

Литература

1. Копишинская С.В. Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова.2018;118(10): 82-89.
2. Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Nature Reviews Neurology. 2019;15(7):387-404.
3. Saporta M. A. et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. Eur. J. Neurol. 2009; 16, 337–341.
4. Murakami T., Maeda S., Yi S., Ikegawa S., Kawashima E., Onodera S., Shimada K., Araki S. A novel transthyretin mutation associated with familial amyloidotic polyneuropathy. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992; 182: 520-526.
5. Ferlini A., Obici L., Manzati E., et al. Mutation and transcription analysis of transthyretin gene in Italian families with hereditary amyloidosis: a putative novel 'hot spot' in codon 47. Clin. Genet. 2000; 57: 284-290.
6. Adams D., Suhr O.B., Hund E., et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016; 29:14-26.

References

1. Kopishinskaja S.V. Transtiretinovaya semejnaya amiloidnaya polinejropatiya [Transthyretin familial amyloid polyneuropathy]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):82-89. (In Russ.)
2. Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Nature Reviews Neurology. 2019;15(7):387-404.
3. Saporta M. A. et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. Eur. J. Neurol. 2009; 16, 337–341.
4. Murakami T., Maeda S., Yi S., Ikegawa S., Kawashima E., Onodera S., Shimada K., Araki S. A novel transthyretin mutation associated with familial amyloidotic polyneuropathy. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992; 182: 520-526.
5. Ferlini A., Obici L., Manzati E., et al. Mutation and transcription analysis of transthyretin gene in Italian families with hereditary amyloidosis: a putative novel 'hot spot' in codon 47. Clin. Genet. 2000; 57: 284-290.
6. Adams D., Suhr O.B., Hund E., et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016; 29:14-26.