

## Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной

Е.С. Наумова<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>1</sup>, Т.А. Адян<sup>2,3</sup>, Д.С. Дружинин<sup>4</sup>, В.А. Варшавский<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

<sup>2</sup>ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 6;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Евгения Сергеевна Наумова [naumovaES@gmail.com](mailto:naumovaES@gmail.com)

Представлен случай подтвержденного молекулярно-генетическими методами транстиретинового (ТТР) амилоидоза с поздним началом с редкой мутацией Phe53Leu у женщины 62 лет с прогрессирующей генерализованной сенсомоторной нейропатией, синдромом сухого глаза и рта, быстрой необъяснимой потерей массы тела. Аналогичная мутация выявлена у ее здорового сына 34 лет и не обнаружена у дочери 42 лет. Несмотря на отсутствие амилоида при окраске Конго красным в ранее исследованных биоптатах икроножного нерва и слюнной железы, поставлен диагноз ТТР амилоидоза. Сопоставление основных признаков и симптомов с общепринятыми «красными флагами» для пациентов с ТТР амилоидозом показало соответствие клинической картины наследственному заболеванию, несмотря на отсутствие депозитов амилоида. Обсуждаются причины недостаточной диагностической настороженности.

**Ключевые слова:** амилоидоз, транстиретиновый амилоидоз, Phe53Leu, биопсия нерва, синдром сухого глаза, сенсомоторная нейропатия

**Для цитирования:** Наумова Е.С., Никитин С.С., Адян Т.А. и др. Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):46–52.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-46-52

### Misdiagnosed case of transthyretin amyloidosis in a fully investigated patient

E.S. Naumova<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>1</sup>, T.A. Adyan<sup>2,3</sup>, D.S. Druzhinin<sup>4</sup>, V.A. Varshavskiy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medical Center “Practical Neurology”; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

<sup>2</sup>Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech’e St., Moscow 115478, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>4</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

The DNA analysis revealed a transthyretin amyloidosis with a rare Phe53Leu mutation in a woman of 62 y.o. with the late onset progressive generalized axonal sensorimotor neuropathy, dry eye syndrome, and an episode of severe unintentionally weight loss. The same mutation was found in her healthy 34 y.o. son, but not in a 42 y.o. daughter. The Congo red staining were negative in nerve and salivary gland biopsies samples. The reassessment of the transthyretin amyloidosis “red flags” showed that the patient fulfilled the criteria of the disease and the absence of amyloid deposition was not the ground to reject the hereditary cause of the condition. The reasons of the misdiagnosis are discussed.

**Key words:** amyloidosis, transthyretin amyloidosis, Phe53Leu, nerve biopsy, dry eye syndrome, sensorimotor neuropathy

**For citation:** Naumova E.S., Nikitin S.S., Adyan T.A. et al. Misdiagnosed case of TTR amyloidosis in a fully investigated patient. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):46–52.

### Введение

Транстриетиновый (ТТР) амилоидоз — одна из немногих наследственных болезней, имеющих патогенетическую терапию. Патология наследуется по аутосомно-доминантному типу, что определяет большую роль семейного анамнеза в постановке диагноза. В зависимости от выявленных мутаций в гене *TTR* выделяют преимущественно неврологический, кардиальный и смешанный фенотипы болезни [1].

Фенотипическая гетерогенность заболевания [2], даже у монозиготных близнецов [3, 4], позднее начало симптомов, отсутствие семейного анамнеза часто задерживают постановку правильного диагноза на годы; нередко пациент длительно наблюдается с неверным диагнозом [5, 6]. На примере исследования итальянской популяции частота ошибочных диагнозов составила около 32 % со средней задержкой постановки верного диагноза от момента появления первых симптомов до 4 лет [7]. В 2016 г. сформулированы основные признаки (так называемые «красные флаги») болезни, наличие которых помогает сократить время постановки правильного диагноза [8].

Представлено клиническое наблюдение ТТР амилоидоза с неврологическим фенотипом.

**Цель исследования** — прояснить причины задержки постановки диагноза у комплексно обследованной пациентки.

### Клиническое описание

**Пациентка Ч., 62 лет**, считала себя здоровой до 59 лет (рис. 1), вела активный и спортивный образ жизни. В 2014 г. впервые отметила слабость в стопах — начала спотыкаться и падать. В течение 2 лет слабость в ногах неуклонно нарастала, появились атрофии мышц стоп, присоединились неловкость в кистях и чувствительные нарушения по полиневритическому типу в ногах, появилась сухость слизистой оболочки глаз и рта. В 2016 г. без видимых причин отмечены резкое снижение массы тела на 15 кг в течение 4 мес, прогрессирование симптомов полинейропатии. Пациентка обследована в связи с подозрением на онкологическое заболевание, которое не было подтверждено. Из-за наличия сухости слизистых оболочек осмотрена ревматологом, выполнена биопсия слюнной железы, в результате чего исключены системные заболевания соединительной ткани, включая синдром Шегрена.

При электромиографическом (ЭМГ) исследовании периферических нервов выявлена сенсомоторная аксональная нейропатия с преимущественным поражением ног. Полученные данные были расценены как атипичный вариант дизиммунной нейропатии, и в течение 2 лет последовательно проводились лечение глюкокортикостероидами в дозе 1 мг/кг массы тела, плазмаферез и курс ретуксимаба без эффекта.

Отсутствие отклика на все попытки лечения послужило основанием для биопсии икроножного нерва



Рис. 1. Пациентка Ч., 59 лет, жалоб нет

Fig. 1. Female patient Ch., 59 years old, no complaints

с поиском специфических изменений. Результаты биопсии выявили пролиферацию шванновских клеток без сегментарной демиелинизации, с отрицательной окраской Конго красным.

В ноябре 2017 г. пациентка обратилась в клинику для получения экспертного заключения.

При осмотре: самостоятельно не передвигается, вялый парез в руках в 3 балла по шкале MRC (Medical Research Council), плегия в стопах; атрофия мышц ног и рук (рис. 2). Наблюдается снижение болевой и тактильной чувствительности в конечностях по полиневритическому типу. Сухожильные рефлексы с рук и ног отсутствуют. Сухость слизистых оболочек глаз, рта и кожи. Масса тела 46 кг.

По данным стимуляционной ЭМГ подтверждено наличие ранее выявленной сенсорной и моторной аксональной нейропатии нервов рук; с мышц стоп и голени моторных ответов нет. При ЭМГ игольчатым электродом в мышцах рук и ног отмечен текущий денервационно-реиннервационный процесс с перестройкой потенциалов двигательных единиц по невритическому типу, спонтанная активность мышечных волокон умеренной



**Рис. 2.** Пациентка Ч., 62 года: а – атрофия мышц ног; б – атрофия мышц рук

**Fig. 2.** Female patient Ch., 62 years old: а – leg muscle atrophy; б – arm muscle atrophy

выраженности; в дистальных и проксимальных мышцах рук – нейромиотонические разряды.

В связи с наличием прогрессирующей аксональной сенсомоторной полинейропатии, отсутствием ответа на все использованные способы лечения, резким снижением массы тела, несмотря на данные биопсии слюнной железы и икроножного нерва, был предположен диагноз амилоидной полинейропатии в результате мутации в гене *TTR*.

Дополнительным основанием для предположения наличия у пациентки *TTR* амилоидоза были результаты ранее проведенных обследований, представленных в выписке из стационаров. В 2016 г. при ректороманоскопии у пациентки выявлено утолщение стенки прямой кишки; при эхокардиографии обнаружена концентрическая гипертрофия левого желудочка без гипертонической болезни. В заключении биопсии слюнной железы были описаны некрозы железистой ткани, сделан вывод о наличии хронического сиалоденита.

У пациентки был проведен поиск мутаций в гене *TTR*. В результате прямого секвенирования по Сэнгеру всей кодирующей последовательности гена в экзоне 2 обнаружен ранее описанный в литературе патогенный вариант *Phe53Leu* (NM\_000371.3: c. 157C>T; устаревшее название мутации *Phe33Leu*) в гетерозиготном

состоянии, что подтвердило диагноз «наследственный *TTR* амилоидоз» молекулярно-генетическими методами.

Дочь пациентки 42 лет и сын 34 лет считают себя здоровыми, не предъявляют жалоб, при осмотре и по данным ЭМГ-обследования не выявлено признаков и симптомов болезни. При молекулярно-генетическом анализе аналогичная мутация обнаружена только у сына.

### Обсуждение

По данным литературы, мутация *Phe53Leu* в гене *TTR* встречается редко. Впервые она описана в США в 1991 г. двумя группами авторов у проживающего в США единственного больного в семье польско-литовского происхождения с преимущественно неврологическим фенотипом и дебютом в 53 года [9, 10]. В последующем описана пациентка 65 лет с аналогичной мутацией без семейного анамнеза. Авторы обращали внимание, что у пациентки с невыраженной нейропатией и синдромом карпального канала имелись признаки мягкой кардиомиопатии, асцита и периферических отеков [11]. Представляет интерес, что оба не связанные родством пациента имели польские корни.

Мутация *Phe53Leu* обнаружена у пациента с семейным случаем *TTR* амилоидоза, родившегося в Швеции, прадед которого был родом из пограничной зоны Германии и Литвы. Пробанд в 43 года оперирован по поводу двустороннего синдрома карпального канала, к 46 годам у него развилась тяжелая полинейропатия. Признаков поражения желудочно-кишечного тракта и сердца на момент описания не выявлено [12].

Аналогичная мутация описана у больного еврейского происхождения, родившегося в России [13] и 2 пациентов азиатского происхождения из Тайваня [14] и Китая [15] с началом болезни после 50 лет и преимущественно неврологическими проявлениями.

В России, помимо обсуждаемого случая, мутация *Phe53Leu* выявлена еще у 1 пациента без семейной истории (данные предоставлены лабораторией ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра, информация о клинической картине на момент описания нашей пациентки отсутствует).

По данным литературы, пациенты с неврологическим фенотипом *TTR* амилоидоза чаще всего наблюдаются с диагнозами идиопатической аксональной полинейропатии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) или стеноза спинномозгового канала [16].

Признаки сенсомоторной нейропатии, арефлексия, белково-клеточная диссоциация при исследовании ликвора, изменения ЭМГ-параметров, характерные для демиелинизации, делают ХВДП самым частым ошибочным диагнозом [17, 18]. При этом следует обратить внимание, что обнаруживаемые изменения в этих случаях соответствуют клиническим и электрофизиологическим критериям ХВДП,

предложенным EFNS (European Federation of Neurological Societies) в 2010 г., что во определенной степени оправдывает диагноз [19].

В настоящем наблюдении также был поставлен диагноз ХВДП и в соответствии с терапевтическими рекомендациями проведена терапия (метилпреднизолон, плазмаферез) в адекватных дозах без эффекта.

Необходимо отдельно рассмотреть роль биопсии различных тканей в постановке диагноза ТТР амилоидоза. Сегодня в диагностике ТТР амилоидоза биопсии отводится важная роль. Гистологическое исследование тканей в целях выявления депозитов амилоида рекомендовано всем больным [20]. Однако чувствительность данного метода для различных тканей не одинакова. Так, исследование слюнной железы при рассматриваемой патологии имеет чувствительность до 75 % [21], а исследование биоптата икроножного нерва – 80 % [22; 23], однако, по данным 1-го Европейского соглашения по диагностике и лечению пациентов с ТТР амилоидозом, его чувствительность колеблется от 79 до 91 % [24]. Такой разброс показателей чувствительности связывают прежде всего с опытом гистолога [24].

Однако впоследствии морфологический анализ состояния шванновских и эндотелиальных клеток при ТТР амилоидозе показал, что утрата нервных волокон в случаях обнаружения или отсутствия вокруг отложений амилоида является обычной находкой при ТТР нейропатии [25]. Частота выявления фибрилл амилоида по длине нерва увеличивается параллельно с прогрессирующей утратой нервных терминалей. Вне зависимости от возраста дебюта ТТР нейропатии характерна атрофия шванновских клеток, особенно немиелинизированных волокон, которые находятся в области скопления амилоида; отмечается достоверное увеличение числа ядер клеток эндотелия и окклюзированных микрососудов по сравнению с полинейропатиями иной этиологии (например, алкогольной). Независимо от наличия/отсутствия отложений амилоида при ТТР нейропатии выявляется нарушение сосудисто-нервного барьера, что проявляется в утрате плотности контакта и фенестрации между эндотелиальными клетками [25].

У обсуждаемой пациентки биопсия, направленная на поиск возможного этиологического фактора, проводилась дважды, причем из разных тканей. Отсутствие признаков аутоиммунного воспаления, отложений амилоида в образцах тканей, вовлеченных в процесс (слюнной железы и икроножного нерва), определили мнение об отсутствии дизиммунного процесса или амилоидной нейропатии, переведя диагноз в категорию идиопатической полинейропатии. В диагностическом поиске не был учтен факт, что отсутствие отложений амилоида не является основанием для отрицания диагноза.

ТТР амилоидоз должен быть заподозрен при наличии прогрессирующей сенсомоторной нейропатии в сочетании с одним или несколькими следующими признаками: отягощенный наследственный анамнез по нейропатии, симптомы дисфункции вегетативной нервной системы, кардиальная патология, манифестация болезни с гастроинтестинальных проявлений, необъяснимая потеря массы тела, двусторонний синдром карпального канала, почечная недостаточность, помутнение стекловидного тела глаза [8, 20, 26].

Следует подчеркнуть, что дисфункция вегетативной нервной системы не ограничивается ортостатической гипотензией, а включает широкий спектр симптомов, каждый из которых может быть единственным или ведущим признаком, требующим исключения ТТР амилоидоза. Оценка вегетативного статуса пациента с неясной полинейропатией должна включать исследование зрачковых реакций, функции слюнных, слезных желез, потоотделения и плохую переносимость повышения температуры окружающей среды, гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, быстрое насыщение при потреблении пищи, боли в животе, чередование запоров и диареи), нарушения мочеиспускания в виде учащения и синдрома остаточной мочи [27–29]. В той или иной степени все перечисленные вегетативные нарушения, по данным представленных выписок из стационара и амбулаторной карты, на разных этапах болезни присутствовали у описываемой больной.

У мужчин особое внимание следует уделять вопросам, связанным с нарушением эрекции и эякуляции, как ранним вегетативным проявлениям.

В результате многочисленных исследований у нашей пациентки обнаружены концентрическая гипертрофия левого желудочка и необъяснимая потеря массы тела до 15 кг (рис. 3).

Несмотря на полученные подтверждения предполагаемого диагноза ТТР амилоидоза, мы сочли целесообразным обратиться за получением еще одного независимого заключения относительно отсутствия депозитов амилоида в биоптате икроножного нерва при подтвержденном морфологическим исследованием поражении нервных волокон. При дополнительном исследовании биоптата в стенке сосуда (рис. 4) и соединительной ткани обнаружены отложения амилоида.

Среди причин отсутствия отложений амилоида в обсуждаемом случае, как и в других описаниях [24], в первую очередь обращает на себя внимание соблюдение методических требований при выполнении морфологического исследования. Кроме того, как сказано выше, чувствительность данного метода для различных тканей неодинакова [21–23]. Таким образом, отсутствие амилоида при гистологическом исследовании выбранной ткани не является редкостью и не может быть основанием для отрицания диагноза ТТР амилоидоза, особенно в сомнительных ситуациях.

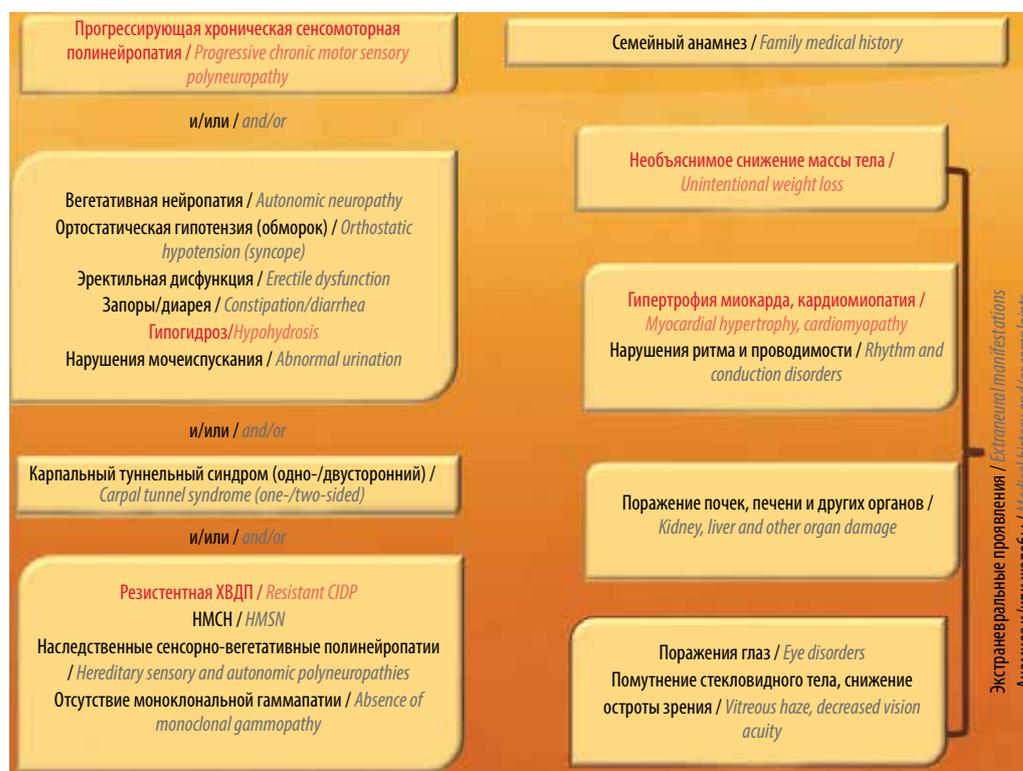


Рис. 3. Симптомы, присутствующие у пациентки Ч., настораживающие в отношении транстиретиновой нейропатии. ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия

Fig. 3. Symptoms present in the female patient Ch. allowing to suspect transthyretin neuropathy. CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; HMSN – hereditary motor sensory neuropathy

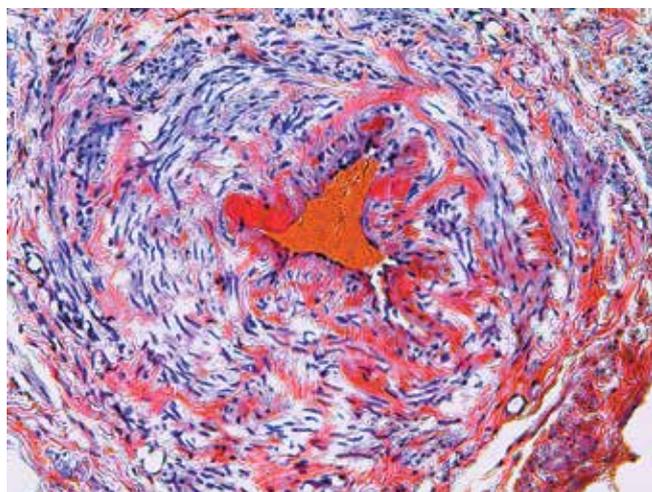


Рис. 4. Отложение амилоида в стенке сосуда, окрашиваемого Конго красным (×200)

Fig. 4. Accumulation of amyloid in the vessel wall stained with Congo red (×200)

В последнее время для выявления изменений периферических нервов у пациентов, страдающих ТТР нейропатией, а также у бессимптомных носителей предложен высокочувствительный метод количественной магнитно-резонансной нейрографии [30]. Обсуждается использование результатов магнитно-резонансной нейрографии в качестве биомаркера для раннего обнаружения повреждения периферических нервов при ТТР амилоидозе.

### Заключение

ТТР амилоидоз является диагностической проблемой во всем мире. На первый план среди причин задержки постановки правильного диагноза выходят малая информированность о данном заболевании и отсутствие настороженности врача.

Наличие даже минимальных изменений в 2 и более системах у пациента с необъяснимой полинейропатией требует настороженности в отношении ТТР амилоидоза и проведения ДНК-исследования, несмотря на отрицательный результат биопсии тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain* 2017;(4):12–5. [Zinov'eva O.E., Safiulina E.I. Transthyretin amyloid polyneuropathy: pathogenesis, clinical features, treatment perspectives. *Manage pain* 2017;(4):12–5. (In Russ.)]
2. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):1036–43. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308724. PMID: 25604431.
3. Ковальчук М.О., Строков И.А. Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай). *Нервно-мышечные болезни* 2017;6(2):54–61. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-54-61. [Kovalchuk M.O., Strokov I.A. Familial amyloid polyneuropathy TTR Cys 114 in monozygotic twin brothers (clinical case). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2017;7(1):54–61. (In Russ.)].
4. Munar-Qués M., Pedrosa J.L., Coelho T. et al. Two pairs of proven monozygotic twins discordant for familial amyloid neuropathy (FAP) TTR Met 30. *J Med Genet* 1999;36(8):629–32. PMID: 10465115.
5. Planté-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10(12):1086–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0. PMID: 22094129.
6. Погромов А.П., Дюкова Г.М., Ковальчук М.О. и др. Семейный транстиретиновый амилоидоз. *Клиническая медицина* 2009;87(11):67–71. [Pogromov A.P., Dyukova G.M., Kovalchuk M.O. et al. Transthyretin familial amyloidosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2009;87(11):67–71. (In Russ.)].
7. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol* 2017. DOI: 10.1007/s00415-017-8708-4. PMID: 29249054.
8. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21(1):5–9. DOI: 10.1111/jns.12153. PMID: 26663427.
9. Harding J., Skare J., Skinner M. A second transthyretin mutation at position 33 (Leu/Phe) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1991;1097(3):183–6. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90033-6. PMID: 1932142.
10. Ii S., Minnerath S., Ii K. et al. Two-tiered DNA-based diagnosis of transthyretin amyloidosis reveals two novel point mutations. *Neurology* 1991;41(6):893–8. DOI: 10.1212/WNL.41.6.893. PMID: 2046936.
11. Myers T.J., Kyle R.A., Jacobson D.R. Familial amyloid with a transthyretin leucine 33 mutation presenting with ascites. *Am J Hematol* 1998;59(3):249–51. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199811)59:3<249::aid-ajh13>3.0.co;2-b. PMID: 9798666.
12. Holmgren G., Hellman U., Jonasson J. et al. Swedish family with the rare Phe33Leu transthyretin mutation. *Amyloid* 2005;12(3):189–92. DOI: 10.1080/13506120500221989. PMID: 16194875.
13. Leibou L., Frand J., Sadeh M. et al. Clinical and genetic findings in eight Israeli patients with transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy. *Isr Med Assoc J* 2012;14(11):662–5. PMID: 23240369.
14. Chen C.H., Huang C.W., Lee M.J. A case of familial amyloidotic polyneuropathy with a rare Phe33Leu mutation in the TTR gene. *J Formos Med Assoc* 2014;113(8):575–6. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.026. PMID: 25037766.
15. Meng L.C., Lyu H., Zhang W. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis in Eight Chinese families. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(21):2902–5. DOI: 10.4103/0366-6999.168048. PMID: 26521788.
16. Adams D., Lozeron P., Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):564–72. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328357bdf6. PMID: 22941262.
17. Mariani L., Lozeron P., Théaudin M. et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 2015;78(6):901–16. DOI: 10.1002/ana.24519. PMID: 26369527.
18. Cortese A., Vègezzi E., Lozza A. et al. Diagnostic challenge of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(5):457–8. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315262. PMID: 28188196.
19. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x. PMID: 20433600.
20. Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31. PMID: 23425518.
21. de Paula Eduardo F., de Mello Bezinelli L., de Carvalho D.L. et al. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Neurol Sci* 2017;38(2):311–8. DOI: 10.1007/s10072-016-2760-1. PMID: 27848118.
22. Cappellari M., Cavallaro T., Ferrarini M. et al. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(2):119–29. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00331.x. PMID: 21692911.
23. Koike H., Hashimoto R., Tomita M. et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011;18(2):53–62. DOI: 10.3109/13506129.2011.565524. PMID: 21463231.
24. 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 Suppl 1:S14–26. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000289. PMID: 26734952.
25. Koike H., Ikeda S., Takahashi M. et al. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2016;87(21):2220–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003362. PMID: 27794111.
26. Строков И.А., Дюкова Г.М., Погромов А.П. и др. Семейная амилоидная полинейропатия, ассоциированная с геном транстиретины (CYS114), в российской семье. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007;107(9):67–72. [Strokov I.A., Dyukova G.M., Pogromov A.P. et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin gene (CYS114) in a Russian family. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2007;107(9):67–72. (In Russ.)].
27. Wang A.K., Fealey R.D., Gehrking T.L., Low P.A. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83(11):1226–30. DOI: 10.4066/83.11.1226. PMID: 18990321.
28. Low P.A., Suarez G.A., Benarroch E.E. Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. 2<sup>nd</sup> edn. Ed.: P.A. Low. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997. Pp. 3–15.
29. Wang A.K., Kaufmann H. Autonomic function testing. In: *Clinical evaluation and diagnostic tests for neuromuscular disorders*. Ed.: T.E. Bertorini. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2002.
30. Kollmer J., Sahn F., Heegenbart U. et al. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. *Neurology* 2017;89(5):475–84. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004178. PMID: 28679600.

**Вклад авторов**

Е.С. Наумова, С.С. Никитин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Т.А. Адян: обзор публикаций по теме статьи в разделе генетика, молекулярно-генетическое исследование, анализ полученных данных;

Д.С. Дружинин: анализ полученных данных нейрофизиологического тестирования;

В.А. Варшавский: анализ полученных данных гистологии.

**Authors' contributions**

E.S. Naumova, S.S. Nikitin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;  
T.A. Adyan: review on genetics pertaining to the topic of the article, molecular genetic research, analysis of the obtained data;

D.S. Druzhinin: analysis of the obtained data of neurophysiological testing;

V.A. Varshavskiy: analysis of the obtained histology data.

**ORCID авторов**

Е.С. Наумова: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992x>

С.С. Никитин: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Т.А. Адян: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

Д.С. Дружинин: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

**ORCID of authors**

E.S. Naumova: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992x>

S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

T.A. Adyan: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 10.03.2018. **Принята к публикации:** 28.03.2018.

**Article received:** 10.03.2018. **Accepted for publication:** 28.03.2018.