

Лептоменингеальный амилоидоз: особенности клинической картины (клиническое наблюдение)

Сафиулина Э.И.¹, Зиновьева О.Е.², Щеглова Н.С.¹, Рамеев В.В.³,
Сурнина З.В.⁴, Никитина Е.Н.⁵, Воробьева О.А.⁶

¹Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ³кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва; ⁵ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону; ⁶ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург
^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4;
⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ⁵Россия, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127;
⁶Россия, 192071, Санкт-Петербург, проспект Славы, 32

Наследственный транстиретиновый амилоидоз относится к группе заболеваний с аутосомно-доминантным типом передачи и гетерогенной клинической картиной, которая зависит от вида мутации гена транстиретина. Лептоменингеальная форма является редким фенотипическим вариантом амилоидоза с преимущественным поражением оболочек головного и спинного мозга, а также кортикальных оболочечных сосудов. К основным проявлениям данного фенотипа относят цефалгический синдром, эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения, нарушение слуха, эпилептические приступы, прогрессирующие когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, нарушение сознания и др. В статье приведено описание клинического случая выявления амилоидогенной мутации Ala45Thr с наследственным семейным анамнезом и типичными проявлениями лептоменингеального амилоидоза в дебюте заболевания, а также нарушением функции почек. При нейровизуализации с контрастным усилением обнаружено характерное утолщение оболочек спинного мозга, обусловленное отложением амилоидных масс.

Ключевые слова: лептоменингеальный амилоидоз; транстиретиновый наследственный амилоидоз; мутация гена транстиретина.

Контакты: Эльвира Ирековна Сафиулина; surovast@yandex.ru

Для ссылки: Сафиулина ЭИ, Зиновьева ОЕ, Щеглова НС и др. Лептоменингеальный амилоидоз: особенности клинической картины (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-67-72

Leptomeningeal amyloidosis: features of the clinical picture (clinical observation)

Safiulina E.I.¹, Zinovieva O.E.², Shcheglova N.S.¹, Rameev V.V.³, Surnina Z.V.⁴, Nikitina E.N.⁵, Vorobieva O.A.⁶

¹Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, and ³Department of Internal Diseases, Professional Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ⁵Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don; ⁶National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg
^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 4, Moscow 119021, Russia; ⁴11A, B, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ⁵127, Pushkin St., Rostov-on-Don 344000, Russia; ⁶32, Slavy Prosp., St. Petersburg 192071, Russia

Hereditary transthyretin amyloidosis belongs to a group of diseases with an autosomal dominant type of transmission and a heterogeneous clinical picture, which depends on the type of transthyretin gene mutation. The leptomeningeal form is a rare phenotypic variant of amyloidosis with a predominant involvement of brain and spinal cord meninges, as well as cortical meningeal vessels. The main manifestations of this phenotype include cephalalgic syndrome, episodes of acute cerebrovascular accident, hearing impairment, epileptic seizures, progressive cognitive impairment reaching the degree of dementia, impaired consciousness, etc. The article describes a clinical case of revealing of amyloidogenic mutation Ala45Thr with a hereditary family history and typical manifestations of leptomeningeal amyloidosis at the onset of the disease, as well as impaired renal function. Neuroimaging with contrast enhancement revealed a characteristic thickening of the meninges of the spinal cord due to the deposition of amyloid masses.

Keywords: leptomeningeal amyloidosis; transthyretin hereditary amyloidosis; mutation in the transthyretin gene.

Contact: Elvira Irekovna Safiulina; surovast@yandex.ru

For reference: Safiulina EI, Zinovieva OE, Shcheglova NS, et al. Leptomeningeal amyloidosis: features of the clinical picture (clinical observation). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-67-72

Наследственный транстретиновый амилоидоз (hATTR) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта и других органов, в основе патогенеза которого лежит отложение в межклеточном пространстве патологического белка — амилоида. hATTR выявлен более чем в 30 странах, причем существуют эндемичные зоны, такие как Португалия, Швеция, Япония, где распространенность может варьировать от 0,91–204 случаев на 1 млн населения до 3,8–1631 случая в отдельных субрегионах [1–4]. В Российской Федерации эпидемиология данной формы амилоидоза до конца не изучена, однако с появлением генетического тестирования и улучшением диагностики частота встречаемости за последние десятилетия выросла с 1 до 8% среди пациентов с системным амилоидозом, что приближается по своему значению к среднеевропейским данным [5]. На сегодняшний день в мире насчитывается около 50 тыс. зарегистрированных случаев hATTR [6].

В качестве причины заболевания рассматривается мутация в гене белка транстретина (18q12.1), осуществляющего транспорт ретинола и тироксина. Основным источником синтеза транстретина в организме является печень, а также сосудистые сплетения боковых желудочков головного мозга и пигментный слой сетчатки глаза [7]. Механизм передачи наследственного амилоидоза — аутомно-доминантный, однако описаны и спорадические случаи. В результате мутации изменяется конформация транстретина, белок становится нестабильным и распадается на отдельные субъединицы (мономеры) [1, 8]. Путем полимеризации мономеры собираются в нерастворимые структуры — амилоидные фибриллы, которые откладываются в межклеточном пространстве. К основным механизмам повреждения окружающей ткани относят сдавление и нарушение структуры вследствие «масс-эффекта», ишемию из-за отложения амилоидных масс в стенках сосудов и непосредственное цитотоксическое действие промежуточных продуктов образования амилоида [1].

Клиническая картина и течение hATTR весьма вариabельны и зависят от типа мутации гена транстретина, возраста дебюта и этнического происхождения пациента. В настоящее время описано более 160 мутаций гена транстретина, причем наиболее распространенной и изученной в мире является Val50Met (прежнее название — Val30Met), на которую приходится около 50% случаев наследственного амилоидоза [9].

В зависимости от преобладания поражения того или иного органа или системы условно выделяют три основных фенотипа заболевания: 1) hATTR-амилоидная невропатия; 2) hATTR-амилоидная кардиомиопатия; 3) hATTR-лептоменингеальный амилоидоз. Существует ряд мутаций, при наличии которых выявляется определенная фенотипическая картина. Например, для неврологического варианта характерны мутации Val50Met, Leu78His, Ile104Ser, Tyr134His; для кардиологического — Val122Ile, Leu131Met, Pro44Ser, Glu112Lys; для лептоменингеального — Leu32Pro, Asp38Gly, Ala45Thr, Val50Gly [3, 7, 9].

Редко встречающаяся лептоменингеальная форма наследственного амилоидоза вызвана синтезом дестабилизированного транстретина сосудистыми сплетениями желудочков мозга с последующим отложением амилоидных фи-

брилл в оболочках головного и спинного мозга и в стенках мелких кортикальных оболочечных сосудов. Впервые данный фенотип был описан в 1980 г. американским неврологом Н. Gonen и соавт. [10], которые обобщили клинические случаи пациентов с hATTR с признаками поражения центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время в мировой литературе представлено около 72 случаев с данным фенотипом заболевания, среди которых наиболее часто встречаются следующие мутации: Asp38Gly, Tyr89His и Val50Met, характерные для европейской (60%), американской (33,3%) и японской (26,7%) популяций. Примечательно, что только при мутациях Val50Gly и Gly53Arg описаны признаки поражения ЦНС без развития кардиомиопатии, периферической соматической и автономной невропатии [7, 10].

К основным клиническим проявлениям лептоменингеального амилоидоза относятся: цефалгический синдром, двигательные и чувствительные нарушения по центральному типу, повторные эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), прогрессирующие когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, обструктивная гидроцефалия, эпилептические приступы, нарушения сознания вплоть до комы, краниальная невропатия (поражение VIII пары черепных нервов), поперечный миелит, мозжечковая атаксия [10–14]. В случае вовлечения в патологический процесс органа зрения рассматривается окулолептоменингеальная форма заболевания. Примечательно, что, в отличие от других фенотипических форм, при которых встречаются разнообразные симптомы поражения глазных яблок, для окулолептоменингеальной формы характерно в основном помутнение стекловидного тела.

Приводим клинический случай пациентки с лептоменингеальным фенотипом hATTR, подтвержденный генетическим и морфологическим методами.

Пациентка У., 36 лет, поступила в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобами на периодические головные боли давящего характера, которые достигали интенсивности 8–9 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли и сопровождалась тошнотой, иногда рвотой; снижение слуха на правое ухо; выраженную неустойчивость, пошатывание при ходьбе; ощущение «онемения» и слабость в ногах; недержание мочи, кала; периодические болезненные судороги мышц конечностей, отеки ног.

По данным наследственного анамнеза известно, что мать пациентки умерла в возрасте 47 лет, страдала головной болью, сопровождающейся тошнотой и рвотой, прогрессирующей хронической болезнью почек. Впоследствии при нефробиопсии обнаружен амилоид, отсроченное иммуногистохимическое исследование с антителами к транстретину выявило экспрессию TTR у матери пациентки. Дядя со стороны матери также страдал хронической болезнью почек, умер в возрасте 40 лет при явлениях прогрессирующей почечной недостаточности [15].

Из сопутствующих заболеваний у пациентки ранее выявляли: мигрень без ауры; синусовую тахикардию, аутоиммунный тиреозит (медикаментозная компенсация), железодефицитную анемию, дислипидемию и правостороннюю нейро-сенсорную тугоухость 4-й степени.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентку с детства беспокоили частые приступы головной боли давяще-

го характера, сопровождающиеся тошнотой, достигающие 8–9 баллов по ВАШ. Ранее головная боль купировалась цитрамоном. С течением времени интенсивность и частота головной боли нарастали. В настоящее время беспокоит ежедневная головная боль давящего характера интенсивностью 3–4 балла по ВАШ, эпизодически достигающая 8–9 баллов по ВАШ и сопровождающаяся тошнотой и рвотой. Имеющийся цефалгический синдром рассматривался в рамках мигрени без ауры. В 2008 г. впервые развился приступ системного головокружения, сопровождающийся тошнотой, многократной рвотой, который длился около 3–4 ч. Была госпитализирована в неврологическое отделение, где проводилась метаболическая терапия с последующим улучшением состояния. В 2010 г. пациентка стала отмечать изменение походки, появились жалобы на чувство «онемения» в ногах. Через год повторился приступ системного головокружения, который длился около 10 ч и сопровождался тошнотой и рвотой. Проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, данных, свидетельствующих о наличии ОНМК, получено не было. В 2014 г. консультирована эндокринологом: установлен субклинический гипотиреоз (по настоящее время принимает эутирокс 125 мкг). В 2017 г. пожаловалась на остро возникший «звон в правом ухе», повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст., многократную рвоту. Данные жалобы сохранялись в течение 2–3 дней, а через месяц пациентка отметила, что отсутствует слух на правое ухо. Консультирована сурдологом, по результатам аудиометрии выявлена сенсоневральная тугоухость 4-й степени справа. В 2017 г. находилась на обследовании в неврологическом отделении, по данным медицинской документации, выявлены нижний парапарез до 4 баллов, оживление сухожильных рефлексов в руках и ногах. МРТ головы: без патологии, МРТ шейного отдела: выявлен очаг на уровне C_{VI-VII}. Обсуждался диагноз сосудистой миелопатии. Тогда же в суточном анализе мочи отмечались повышение уровня белка (1,3 г/л), микрогематурия. Заподозрен системный амилоидоз, проявляющийся нефротическим синдромом. В 2017 г. проведена нефробиопсия — при окраске конго красным выявлены амилоидные отложения. Были исключены AA- и AL-амилоидоз [15]. Взят генетический анализ на наличие мутации гена транстиретины, выявлена амилоидогенная мутация Ala45Thr. Аналогичная мутация выявлена у сына пациентки 16 лет, родной сестры 34 лет и брата 32 лет. В это же время проведена эхокардиография — признаков амилоидной кардиомиопатии не обнаружено. В 2018 г. у наблюдаемой пациентки присоединились нарушения мочеиспускания (периодическое недержание мочи), дефекации, прогрессировала слабость в нижних конечностях. Для дальнейшего дообследования пациентка была направлена в неврологическое отделение Клиники нервных болезней Сеченовского Университета.

При оценке соматического статуса обращали на себя внимание бледность кожных покровов, отеки обеих ног. Выраженное снижение слуха на правое ухо. Сила в проксимальных и дистальных отделах рук — 5 баллов, в проксимальных отделах ног — 5 баллов, снижение силы в дистальных отделах ног до 4 баллов. Повышение мышечного тонуса в ногах по спастическому типу. Сухожильные рефлексы с рук, с ног высокие, с расширением рефлексогенных зон, D=S. Клонусы стоп. Патологические рефлексы Тремнера, Гофмана, Бабинского с обеих сторон. Координаторные пробы (пальценосовую, пяточно-коленную, пальце-молоточковую, пробы на дисметрию, дисдиадохкинез) выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга с от-

крытыми и закрытыми глазами устойчива. Болевая гипестезия в стопах. Глубокая чувствительность в верхних и нижних конечностях сохранена. Нарушение тазовых функций: нейрогенный мочевой пузырь (недержание и императивные позывы на мочеиспускание), периодическое недержание кала.

Пациентке проведена ортостатическая проба, которая была расценена как отрицательная.

Лабораторные анализы: общий анализ крови: снижение уровня гемоглобина до 92 г/л (норма — 117–180); цветовой показатель 0,7 (норма — 0,8–1,05); повышение СОЭ до 64 мм/ч (норма — 2–20). Общий анализ мочи: повышение уровня белка до 2,8 г/л. В биохимическом анализе крови — снижение уровня альбумина до 31,2 г/л (норма — 32–48), повышение уровня холестерина до 17,01 ммоль/л (норма — 3,2–5,6). Общий анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): бесцветная, прозрачность полная, уровень белка — 0,41‰ (норма — 0,16–0,3‰), глюкоза — 69 мг% (норма — 40–60 мг%), цитоз — 1 клетка в 1 мм³ (норма — 0–5), микроскопия — три лимфоцита и один нейтрофил.

Проведенные инструментальные обследования: электрокардиография — синусовый ритм; частота сердечных сокращений — 74 удара в минуту.

Сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом: в области сердца определяется диффузное накопление индикатора с нечеткой границей, с коэффициентом накопления 1,23 по сравнению с контралатеральной референсной областью. Аномальных очагов накопления пирофосфата иных локализаций не отмечено.

Электронейромиография: компрессия правого срединного нерва в области карпального канала; при исследовании нервов нижних конечностей проводимость в проксимальных и дистальных отделах моторных волокон, а также по быстропроводящим сенсорным волокнам не нарушена, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов — в пределах нормы.

Количественное сенсорное тестирование: выявлено повышение порогов температурной тепловой чувствительности на уровне L_V и S₈, холодовой чувствительности на уровне C_{VI}, L_V и S₈, что может свидетельствовать о диффузном вовлечении в патологический процесс тонких волокон нервов как верхних, так и нижних конечностей (см. таблицу).

Лазерная конфокальная микроскопия нервов роговицы (ЛКМР): при оценке нервных волокон роговицы обращали на себя внимание многочисленные ответвления от основных нервных стволов (рис. 1).

МРТ спинного мозга с внутривенным контрастированием: исследование проведено в аксиальной и сагитальной проекциях в режиме T1 с внутривенным контрастным усилением (Магневист 0,5 ммоль/мл, 20 мл). На полученных изображениях после введения контрастного вещества определяется накопление его по оболочкам на уровне от продолговатого мозга и до конуса. Заключение: накопление контрастного вещества по оболочкам головного и спинного мозга в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника (рис. 2).

Консультация офтальмолога: Vis OD = 1,0; Vis OS = 1,0. Внутриглазное давление OD = 17,0; OS = 19,0. OU: роговица прозрачная; передняя камера средней глубины, влага прозрачная; радужка структурная; зрачок круглый, в центре, реакция на свет живая; хрусталик прозрачный. Глазное дно: OU диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Макулярный рефлекс сохранен, слева в макуле единичные сухие друзы. Ход и калибр сосудов без особенностей.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Консультация нефролога (д.м.н. В.В. Рамеев): у пациентки с доказанным транстретиновым амилоидозом сохраняются полиневропатия, нефропатия с тенденцией к усугублению нефротического синдрома, высоким риском формирования терминальной стадии хронической болезни почек.

Клинический диагноз: наследственный транстретиновый амилоидоз с поражением центральной, периферической соматической и автономной нервной системы, почек. Мутация Ala45Thr в гетерозиготном состоянии. Пациентке рекомендован прием тафамидиса в дозе 20 мг/сут пожизненно. Ввиду выраженной анемии назначено лечение железосодержащими препаратами. С целью предотвращения отеков в рамках нефротического синдрома пациентке было указано на необходимость строгого соблюдения малосолевой диеты, прием верошипрона 50–100 мг/сут.

Обсуждение

Представленный клинический случай является иллюстрацией редкого фенотипа hATTR – лептоменингеального амилоидоза с типичной мутацией Ala45Thr гена транстретина.

Результаты количественного сенсорного тестирования пациентки У., 36 лет

Results of quantitative sensory testing of the patient U., 36 years old

Область исследования	Порог холодовой чувствительности (CDT), °C		Порог тепловой чувствительности (WDT), °C	
	порог пациента	референсные значения, min–max*	порог пациента	референсные значения, min–max*
Тыл левой стопы медиально (L _v)	0,5	26,9–33,4	42,8	30,6–41,9
Тыл левой стопы латерально (S _l)	0,1	26,9–33,4	44,8	30,6–41,9
Возвышение большого пальца кисти слева (C _{vl})	26,2	28,7–32,1	34,1	32,4–34,9

Примечание. * – для лиц от 30 до 39 лет.

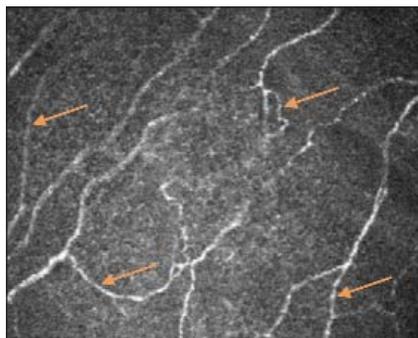


Рис. 1. Снимок тонких нервов роговицы пациентки У., 36 лет, полученный с помощью ЛКМР (стрелками указаны ответвления от основных нервных стволов)

Fig. 1. An image of cornea thin nerves of the patient U., 36 years old, obtained using laser confocal microscopy of the cornea nerves (arrows indicate branches from the main nerve trunks)



Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника с контрастным усилением. Пациентка У., 36 лет (стрелками указано утолщение и накопление контрастного вещества мозговыми оболочками)

Fig. 2. MRI of the cervical spine with contrast enhancement. Patient U., 36 years old (arrows indicate thickening and accumulation of contrast agent in the meninges)

Особый интерес представляет анамнез заболевания: с подросткового возраста пациентку беспокоили интенсивные головные боли, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. Изначально имеющийся цефалгический синдром рассматривался в рамках первичной комплексной головной боли (головной боли напряжения и мигрени без ауры), принимая во внимание дебют заболевания в подростковом возрасте и данные наследственного анамнеза (аналогичные головные боли у матери). Однако, учитывая усиление интенсивности, продолжительности и частоты головной боли с течением времени, можно обсуждать присоединение вторичного цефалгического синдрома как одного из проявлений лептоменингеального амилоидоза. По данным литературы, аналогичные симптомы наблюдались во многих семьях с указанным фенотипом: мигреноподобные головные боли были описаны у членов семьи итальянского происхождения с доказанной мутацией Phe64Ser гена транстретина; у членов венгерской семьи с мутацией Asp38Gly, которые предъявляли жалобы на приступы головной боли с головокружением, тошнотой и многократной рвотой, с преходящей диплопией и транзиторной глобальной амнезией [13, 16, 17].

Одной из причин головной боли может быть обструктивная гидроцефалия, морфологической основой которой является нарушение эпендимальной выстилки желудочков и пролиферация астроцитов с формированием эпендимальных грануляций с отложением в них амилоида, в том числе в стенках сосудов, что вызывает нарушение ликвородинамики [10]. В наблюдаемом случае данных, свидетельствующих о наличии гидроцефалии, получено не было.

Принимая во внимание дебют заболевания в молодом возрасте, признаки поражения ЦНС (спастический нижний парапарез с тазовыми нарушениями), проводилась дифференциальная диагностика с демиелинизирующим заболеванием. Пациентке неоднократно проводилась МРТ головы, шейного, грудного отделов позвоночника, однако характерных очаговых нарушений с диссеминацией во времени и пространстве получено не было. Выявленный ранее очаг на уровне C_{vi-vii}, вероятно, следует рассматривать как результат нарушения кровоснабжения спинного мозга, обусловленный отложением амилоида в стенках мелких сосудов и капилляров с их дальнейшей окклюзией. Также для пациентов с лептоменингеальным фенотипом характерны повторные ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу. Следует отметить, что амилоидные отложения приводят к гибели нейронов и развитию атрофического процесса в головном мозге, что становится в перспективе причиной когни-

тивных нарушений [10]. В приведенном клиническом случае когнитивные функции были сохранены.

В период пребывания пациентки в стационаре проведена МРТ шейного и грудного отдела с контрастным усилением, где были обнаружены характерные для транстиретинового амилоидоза радиологические признаки в виде утолщения оболочек головного и спинного мозга с накоплением контрастного вещества. Утолщение оболочек при амилоидозе связано с пролиферацией соединительной ткани и диффузным отложением амилоидных депозитов в стенках сосудов, вызывающим уменьшение субарахноидального пространства. Данные изменения являются дополнительной причиной для нарушения кровоснабжения и компрессии спинного мозга и корешков. Наиболее выраженное утолщение оболочек наблюдается в области ствола головного мозга, мозжечка и спинного мозга. Помимо утолщения оболочек, описаны клинические случаи повышения сигнала в режиме FLAIR от паренхимы головного мозга в височных областях вследствие поражения церебральных сосудов, а также, в режиме градиентного эха, — признаки поверхностного гемосидероза в области мозжечка вследствие повторных микрокровоизлияний [7, 11, 12, 18, 19].

При исследовании ЦСЖ пациентки обращало на себя внимание небольшое превышение уровня белка. По данным литературы, у пациентов с лептоменингеальным фенотипом зачастую выявлялись повышенный уровень белка вплоть до ксантохромии, плеоцитоз. На более поздних стадиях заболевания гиперпротеинария нарастает (>1 г/л), что связано с увеличением концентрации преальбумина в ЦСЖ [13, 17].

К характерным для лептоменингеального амилоидоза симптомам, которые выявлялись у наблюдаемой пациентки, относится нейросенсорная тугоухость, связанная, как правило, с поражением корешка VIII пары черепных нервов. Основным механизмом поражения нерва является периферическое отложение амилоида, приводящее прежде всего к ишемизации ствола нерва. Симптоматика может носить как односторонний, так и двусторонний характер. Помимо слухового нерва, описано поражение тройничного, лицевого нервов; по аналогии с краниальными нервами, отмечается также вовлечение в патологический процесс спинномозговых корешков с развитием клинической картины радикулопатии, плексопатии [7, 10, 12, 14, 16, 17].

При клиническом неврологическом осмотре наблюдаемой пациентки обращало на себя внимание наличие полиневропатического синдрома в нижних конечностях, который не подтвердился данными электронейромиографического исследования. В то же время количественное сенсорное тестирование выявило поражение тонких волокон нервов как верхних, так и нижних конечностей. При ЛКМР выявлялась выраженная извитость нервных волокон роговицы, что также подтверждало наличие поражения тонких нервных волокон. Примечательно, что для лептоменинге-

ального фенотипа не характерно грубое поражение периферических нервов конечностей, что подтверждает приведенный клинический случай. Таким образом, у пациентки можно выделить следующие неврологические синдромы:

- 1) центральный нижний парапарез, рефлекторный пирамидный синдром;
- 2) полиневропатический тип расстройств чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей;
- 3) периферическая автономная недостаточность в виде нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, нейрогенного мочевого пузыря, нарушения дефекации;
- 4) поражение VIII нерва справа.

Помимо неврологических нарушений, к факторам, свидетельствующим о прогрессирующем течении заболевания у пациентки, относятся нефропатия с дальнейшей тенденцией к усугублению нефротического синдрома и железодефицитная анемия, связанная с обильными менструациями. Выявляемая гиперхолестеринемия обусловлена синтетической активностью печени в условиях необходимости компенсации онкотического давления крови из-за выраженной потери альбумина.

Для исключения поражения миокарда пациентке проводилась скintiграфия миокарда с пирофосфатом, где коэффициент накопления по сравнению с контралатеральной референсной областью (H/C1) составил 1,23, что является неопределенным значением, так как в качестве ориентировочной пороговой величины H/C1 для определения TTR-амилоидоза принято значение $\geq 1,5$. При эхокардиографии не получено данных, свидетельствующих об утолщении стенок сердца. Таким образом, достоверных данных о наличии амилоидной кардиомиопатии получено не было.

Заключение

Представленный случай является примером редкого фенотипа hATTR. В течение длительного времени генез многих неврологических симптомов, с которых дебютировал лептоменингеальный амилоидоз, оставался неясным. Примечательно, что неврологические симптомы рассматривались независимо друг от друга и представлялись самостоятельными нозологиями (нейросенсорная тугоухость, первичная головная боль, сосудистая миелопатия). Важную роль в постановке диагноза сыграло наличие прогрессирующей нефропатии, выявленной у пациентки и ее близких родственников. Поиск причин нефротического синдрома послужил основанием для проведения нефробиопсии, выявившей отложения амилоида, и последующего молекулярно-генетического исследования, подтвердившего наличие мутации Ala45Thr гена транстиретина. Дальнейший анализ клинических соматических и неврологических синдромов, а также результатов МРТ с контрастным усилением позволил объединить их в единую картину лептоменингеального амилоидоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сафиуллина ЭИ, Зиновьева ОЕ, Рамеев ВВ и др. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):12-8.

[Safiullina EI, Zinovieva OE, Rameev VV, et al. Damage to the peripheral nervous system in systemic amyloidosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):12-8 (In Russ.).]

2. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):111-2. doi: 10.1080/13506129.2017.1292903

3. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1036-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-308724. Epub 2015 Jan 20.
4. Рамеев ВВ. Современные методы диагностики и лечения транстиретинового наследственного амилоидоза. *Manage pain*. 2018;(1):20-4. [Rameev VV. Modern methods of diagnosis and treatment of transthyretin hereditary amyloidosis. *Manage pain*. 2018;(1):20-4 (In Russ.)].
5. Рамеев ВВ. Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза: Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2020. 228 с. [Rameev VV. *Sistemnyy amiloidoz na sovremennoy etape: rol' porazheniya pochek v progressirovaniy zabolevaniya, puti optimizatsii diagnostiki i uluchsheniya prognoza: Dis. ... dokt. med. nauk* [Systemic amyloidosis at the present stage: the role of kidney damage in the progression of the disease, ways to optimize diagnosis and improve prognosis: Dissertation of the Doctor of Medical Sciences]. Moscow; 2020. 228 p. (In Russ.)].
6. Yaras A, Gertz MA, Dasgupta NR, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*. 2019 Aug;60(2):169-75. doi: 10.1002/mus.26515. Epub 2019 Jun 13.
7. Qin Q, Wei C, Piao Y, et al. Current Review of Leptomeningeal Amyloidosis Associated With Transthyretin Mutations. *Neurologist*. 2021 Sep 7;26(5):189-95. doi: 10.1097/NRL.0000000000000337
8. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;44:6-15. [Rameev VV, Kozlovskaya LV. Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2012;44:6-15 (In Russ.)].
9. Адян ТА, Поляков АВ. Наследственный транстиретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12-25. [Adyan TA, Polyakov AV. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2019;9(4):12-25 (In Russ.)].
10. Goren H, Steinberg MC, Farbody GH. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain*. 1980 Sep;103(3):473-95. doi: 10.1093/brain/103.3.473
11. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1051-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000178983.20975.af
12. Uitti RJ, Donat JR, Rozdilsky B, et al. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. Report of a new family with unusual features. *Arch Neurol*. 1988 Oct;45(10):1118-22. doi: 10.1001/archneur.1988.00520340072015
13. Roe RH, Fisher Y, Eagle RC Jr, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the transthyretin gene. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):e33-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.07.007
14. Mathieu F, Morgan E, So J, et al. Oculoleptomeningeal Amyloidosis Secondary to the Rare Transthyretin c.381T>G (p.Ile127Met) Mutation. *World Neurosurg*. 2018 Mar;111:190-3. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.096. Epub 2017 Dec 23.
15. Никитина ЕН, Воробьева ОА. Семейный транстиретиновый амилоидоз: мини-обзор и описание трех случаев среди членов одной семьи. *Нефрология и диализ*. 2018;20(3):312-23. [Nikitina EN, Vorobyeva OA. Familial transthyretin amyloidosis: a mini-review and description of three cases among members of the same family. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2018;20(3):312-23 (In Russ.)].
16. Uemichi T, Uitti RJ, Koeppe AH, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis associated with a new transthyretin variant Ser64. *Arch Neurol*. 1999 Sep;56(9):1152-5. doi: 10.1001/archneur.56.9.1152
17. Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T, et al. Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1562-7. doi: 10.1212/wnl.47.6.1562. Erratum in: *Neurology*. 1997 Apr;48(4):1143.
18. Beckius S, Shah K. Intracranial and systemic manifestations of familial leptomeningeal amyloidosis, as seen on CT and MRI. *Radiol Case Rep*. 2018 Sep 13;13(6):1179-84. doi: 10.1016/j.radcr.2018.07.030
19. Kleefeld F, Knebel F, Eurich D, et al. Familial Oculo-Leptomeningeal Transthyretin Amyloidosis Caused by Leu55Arg Mutation. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(4):515-9. doi: 10.3233/JND-200542

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.07.2022/31.10.2022/01.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сафиулина Э.И. <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Щеглова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-5611-4950>

Рамеев В.В. <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>

Сурнина З.В. <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Никитина Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4222-9914>

Воробьева О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>