

Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай)

М.О. Ковальчук¹, И.А. Строков²

¹Университетский медицинский центр Утрехта; Нидерланды, Утрехт;

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

Контакты: Мария Олеговна Ковальчук mafkov@mail.ru

Транстиретиновый амилоидоз (transthyretin amyloidosis, ATTR) — наследственное аутосомно-доминантное заболевание, проявления которого зависят от полиморфизма гена транстиретина и включают поражение периферической нервной системы и внутренних органов. К наиболее редким мутациям гена транстиретина относится замена цистеина на тирозин в позиции 114 (Tyr114Cys). Одной из описанных особенностей течения ATTR является дискордантность симптоматики у монозиготных близнецов. Представлен случай ATTR Cys 114 в российской семье у монозиготных братьев-близнецов, дискордантных по течению данного заболевания.

Ключевые слова: амилоидоз, транстиретиновый амилоидоз, ATTR Cys 114, семейная амилоидная полинейропатия, монозиготные близнецы, дискордантность, негенетические факторы

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-54-61

Familial amyloid polyneuropathy TTR Cys 114 in monozygotic twin brothers (clinical case)

M.O. Kovalchuk¹, I.A. Strokov²

¹University Medical Center Utrecht; Utrecht, Netherlands;

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

Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a hereditary autosomal dominant disease. Its symptoms depend on polymorphisms of the transthyretin gene and include disorders of the peripheral nervous system and internal organs. One of the rarest mutations of the transthyretin gene is tyrosine substitution for cysteine in position 114 (Tyr114Cys). One of the described characteristics of ATTR is the discordant phenotype in monozygotic twins. We present a case of ATTR Cys 114 in a Russian family with a pair of monozygotic twins discordant for ATTR.

Key words: amyloidosis, transthyretin amyloidosis, ATTR Cys 114, familial amyloid polyneuropathy, monozygotic twins, discordance, non-genetic factors

Введение

Транстиретиновый амилоидоз (transthyretin amyloidosis, ATTR) описан более полувека назад [1], является фатальным наследственным аутосомно-доминантным заболеванием [2] и обусловлен мутацией гена белка транстиретина (TTR).

Клинические признаки ATTR определяются полиморфизмом гена TTR, при этом типичным является поражение периферической нервной системы, включая вовлечение автономных волокон. В связи с этим первоначально ATTR был расценен как полинейропатия и назван семейной амилоидной полинейропатией (САП; familial amyloidotic polyneuropathy, FAP) [3]. При этом помимо амилоидной полинейропатии для заболевания характерно и висцеральное распределение амилоида, также зависящее от полиморфизма гена TTR [2, 4, 5].

Сегодня описано более 100 миссенс-мутаций гена TTR [2, 6]. К типичному полиморфизму гена TTR, приводящему к развитию ATTR, относится замена метионина на валин в позиции 30 (ATTR Val30Met) [5]. Одна из самых редких мутаций гена TTR — замена цистеина на тирозин в позиции 114 (Tyr114Cys) [7].

К лечебным подходам при ATTR относят трансплантацию печени, которая позволяет замедлить прогрессирование заболевания [8, 9]; подавление синтеза мутантного TTR с помощью генной терапии [10–12]; стабилизацию мутантного TTR, в том числе с помощью препарата Тафамидис®, одобренного для клинического использования в Европе и России [13, 14]; удаление амилоидных накоплений [15]. В 2016 г. опубликовано 1-е европейское соглашение по диагностике, тактике ведения и лечению САП [16].

Одна из особенностей АТТР — дискордантность клинических проявлений среди пар монозиготных близнецов [17].

Рассматриваемая мутация гена *TTR* в виде замены цистеина на тирозин в позиции 114 (Tyr114Cys) впервые была прослежена только в 2 семьях — японской и нидерландской [18–20]. Возможное происхождение данного полиморфизма обсуждалось в соответствующих публикациях [19, 21]. Ниже мы приводим описание случая САП, особенностями которого являются: 1) наличие редко встречаемой мутации *TTR* Cys 114; 2) различие в течении заболевания у монозиготных братьев-близнецов.

Клиническое описание

Пациенты М. и А. являются монозиготными братьями, что подтверждено анализом ДНК, родились в Москве в 1954 г. в семье коренных москвичей в нескольких поколениях. Бабушка по отцовской линии страдала полинейропатией и тазовыми расстройствами неясного генеза и умерла в возрасте 56 лет. У отца начиная с 50 лет появились чувствительные нарушения в пальцах стоп, тазовые расстройства (затруднение мочеиспускания и дефекации, эректильная дисфункция), приступы расстройства речи, дрожание рук и ног, ортостатическая гипотензия, эпизоды внезапной слабости в ногах. Смерть больного наступила в результате хронической почечной недостаточности неясного генеза через 7 лет после манифестации заболевания.

Пациент М., инженер-связист 51 года, осмотрен через 4 года после манифестации болезни; индекс массы тела 17 кг/м². В детстве страдал частыми острыми респираторными заболеваниями и ангинами, перенес болезнь Боткина, операции аденэктомии и тонзиллэктомии. В 18 лет при прохождении воинской службы пациент перенес аппендицит, осложненный перитонитом. В тот же период при плановых вакцинациях (каких именно, пациент не уточнял) у больного дважды развилась выраженная аллергическая реакция. Злоупотребление алкоголем в течение жизни отрицает. Стаж курения — более 30 лет. В 47 лет появились жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде чередования запоров и диареи: за год потерял 10 кг массы тела; в последующем присоединились регулярные эпизоды снижения артериального давления, сопровождаемые синкопальными состояниями, тахикардия, эректильная дисфункция, эпизоды расстройства речи по типу «каши во рту» и двоение, кратковременные эпизоды онемения в левых конечностях и языке, ухудшение зрения. В ходе обследования выявлена деструкция стекловидного тела левого глаза, потребовавшая проведения витрэктомии. Имеет здоровую дочь 26 лет.

В неврологическом статусе: умеренная девиация языка влево; недоведение глазных яблок по горизонтали; снижение болевой и температурной чувствительности с уровня коленей, суставно-мышечного чувства в пальцах стоп; гипогидроз стоп с гиперкератозом. Пациент

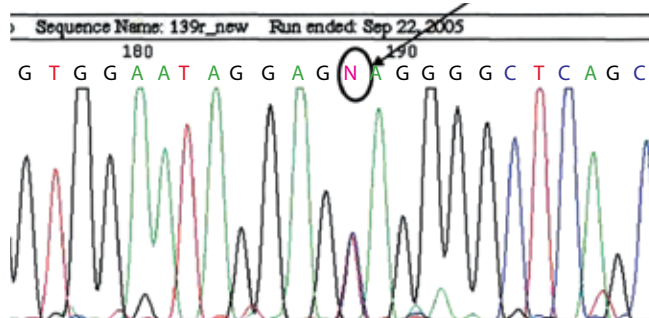
также сообщил об эректильной дисфункции, которая была расценена как проявление вегетативной недостаточности.

По результатам лабораторно-инструментального обследования выявлено: почечная недостаточность; «опалесценция» миокарда левого желудочка, просовидные эхоплотные включения в структуре межжелудочковой перегородки — по данным эхокардиографического исследования; артериальное давление при ортостатической пробе — 100/60 (лежа), 80/50 (сидя), 65/40 (стоя) мм рт. ст.; частота сердечных сокращений — 80, 80, 92 уд/мин соответственно; выраженное снижение вариабельности сердечного ритма при пробе с глубоким дыханием (1 перцентиль). Электронейромиография периферических нервов: признаки аксональной нейропатии преимущественно в моторных волокнах нервов рук; снижение амплитуды вызванных кожных симпатических потенциалов с рук и отсутствие с ног. Данные биопсии тонкой и толстой кишки, икроножного нерва и ДНК-анализ гена *TTR* (см. рисунок) подтвердили диагноз АТТР Cys 114. Анализ ДНК дочери пробанда обнаружил аналогичную мутацию. В возрасте 54 лет, спустя 7 лет после манифестации заболевания, пациент М. умер в результате острой сердечной недостаточности.

Пациент А. в течение жизни алкоголем не злоупотреблял, курение отрицает. В остальном характер жизни братьев, в том числе профессиональная деятельность, совпадал. Пациенту А. было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в том же объеме, что и пациенту М., обнаружившее амилоид в биоптатах прямой кишки и наличие аналогичной мутации — замену Tyr114Cys без иных признаков заболевания. Пациент А. имеет клинически здоровых сына 19 лет и дочь 22 лет, у которой также методом ДНК-анализа выявлена мутация гена *TTR* Cys 114. Пациент А. в возрасте 56 лет по-прежнему не предъявляет жалоб, характерных для АТТР.

Обсуждение

Пациент М. страдал симптомокомплексом системного амилоидного поражения периферической нервной



Патологически значимый полиморфный вариант гена 114 Cys (замена цистеина на тирозин), кодирующий измененный вариант белкового продукта — транстиретина

Pathologically significant polymorphic variant of the gene 114 Cys (cysteine substituted for tyrosine) coding a modified version of the protein product transthyretin

Сравнительные характеристики ATTR у монозиготных пар
Comparison of ATTR characteristics in monozygotic pairs

Характеристика Characteristic	G.H.Jr. Sack и соавт., 1981 [22] G.H.Jr. Sack et al., 1981 [22]		M. Munar-Ques и соавт., 1999 [23] M. Munar-Ques et al., 1999 [23]		Y. Ando и соавт., 2000 [24] Y. Ando et al., 2000 [24]	
Тип мутации Mutation type	H/y N/R		Val30Met		Val30Met	
Тест на моно- зиготность Zygosity test	Не проводился Not performed		Положительный Positive		Положительный Positive	
САП в анамнезе History of FAP	+		— +		+	
Дебют забо- левания: воз- раст (годы), первые симптомы Disease onset: age (years), first symptoms	25, диарея 25, diarrhea	29, паре- стезии 29, paresthesias	38, сенсомоторные нарушения 38, sensory-motor dysfunction	50, сенсомоторные нарушения 50, sensory-motor dysfunction	29, диарея, затруднения мочеиспу- скаания 29, diarrhea, urinary difficulty	30, снижение мышечной силы в ногах 30, decreased muscle strength in legs
Автономные нарушения Autonomic dysfunction	ОГ, дисфагия ОН, dysphagia	Недерж- ание мочи, ОГ Urinary incontinence, ОН	Диарея, энкопрез, нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дис- функция Diarrhea, encopresis, neurogenic bladder, erectile dysfunction	Запоры, нейрогенный мочевой пузырь, эрек- тильная дисфункция Constipation, neurogenic bladder, erectile dysfunction	Эректиль- ная дис- функция, ОГ Erectile dysfunction, ОН	Диарея, за- труднения при мочеиспуска- нии Diarrhea, urinary difficulties
Сенсомотор- ная поли- нейропатия Sensory-motor polyneuropathy	—	+	+	+	+	+ (преиму- щественно моторная) + (predominantly motor)
Кардиоло- гические нарушения Cardiovascular disorders	СН HF	—	— Нарушения ритма сердца Cardiac rhythm disorder	—	Атрио- вентри- кулярная блокада Atrioventri- cular block	Атриовентри- кулярная блокада Atrioventri- cular block

G. Holmgren и соавт., 2004 [25] G. Holmgren et al., 2004 [25]		M.A. Saporta и соавт., 2009 [26] M.A. Saporta et al., 2009 [26]		Российская семья [21] Russian family [21]		K. Ruzhansky и соавт., 2014 [27] K. Ruzhansky et al., 2014 [27]	
Val30Met		Val30Met		TTR Cys 114		Lys35Thr	
Положительный Positive		Положительный Positive		Положительный Positive		Н/у N/R	
+		+		+		Достоверно неизвестно Unknown	
+							
50, парестезии 50, paresthesias	Симпто- мы ATTR отсутствовали спустя 13 лет после дебюта у его брата ATTR symptoms were absent 13 years after the onset in brother	21, сен- сорные нарушения 21, sensory disorders	25, снижение массы тела, жгучая боль в ногах 25, weight loss, burning pain in legs	46, диарея, констипация 46, diarrhea, constipation	Симпто- мы ATTR отсутст- вовали спустя 13 лет после дебюта у брата ATTR symptoms were absent 13 years after the onset in brother	58, нарушения зрения 58, vision impairment	66, сен- сорные нарушения в ногах, синдром карпально- го канала 66, sensory disorders in legs, carpal tunnel syndrome
34, парестезии и боль 34, paresthesias and pain	Симптомы САП отсутст- вовали спустя 3 года после дебюта у его брата FAP symptoms were absent 3 years after the onset in brother						
ОГ, диарея OH, diarrhea	—	Задержка мочи, эректиль- ная дис- функция, диарея, рвота, ОГ Urinary retention, erectile dysfunction, vomiting, OH	Эректильная дисфункция, диарея, эпизо- ды недержания мочи Erectile dysfunction, diarrhea, episodes of urinary incontinence	Эректильная дисфункция, ОГ Erectile dysfunction, OH	—	Нейрогенный мочевой пу- зырь, гастро- парез Neurogenic bladder, gastroparesis	—
—	—						
+	—	+	+	+	—	+	+
+	—						
—	—	—	—	+	—	Сердечная не- достаточность, предсердные фибрилляции Heart failure, atrial fibrillation	—
—	—						

Окончание таблицы

End of table

Характеристика Characteristic	G.H.Jr. Sack и соавт., 1981 [22] G.H.Jr. Sack et al., 1981 [22]	M. Munar-Ques и соавт., 1999 [23] M. Munar-Ques et al., 1999 [23]	Y. Ando и соавт., 2000 [24] Y. Ando et al., 2000 [24]
Другие проявления АТТР Other symptoms of ATTR	ХПН, множественная нейропатия CRF, multiple neuropathy	ХПН CRF	Синдром сухого глаза Dry eye syndrome
Экзогенные факторы/различия в жизненных событиях/профессия Exogenic factors/differences in life events/profession	Отсутствие значимых различий в образе жизни и профессии No significant differences in lifestyle or profession	Оба брата — автомобильные мастера Both brothers are auto mechanics	Различное образование и род профессиональных занятий (не уточняется) Different education and type of professional career (no elaboration)
Трансплантация печени Liver transplant	—	—	—
Летальный исход, лет после дебюта Death, years after the onset	H/y N/R	10	H/y N/R
		4	Жив спустя 6 лет после дебюта Alive 6 years after the onset

Примечание. В статьях M. Munar-Ques и соавт. и G. Holmgren и соавт. приводится описание 2 пар монозиготных близнецов (каждой паре соответствует горизонтальная ячейка). За исключением пары близнецов, описанной G.H.Jr. Sack и соавт. и K. Ruzhansky и соавт., все пациенты были мужского пола. АТТР — transthyretine (TTR) amyloidosis (наследственный транстиретиновый амилоидоз); н/у — не указано; САП — семейная амилоидная полинейропатия; ОГ — ортостатическая гипотензия; СН — сердечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ЧН — черепные нервы.

G. Holmgren и соавт., 2004 [25] G. Holmgren et al., 2004 [25]		M.A. Saporta и соавт., 2009 [26] M.A. Saporta et al., 2009 [26]		Российская семья [21] Russian family [21]		K. Ruzhansky и соавт., 2014 [27] K. Ruzhansky et al., 2014 [27]	
—	—	—	—	Отложения амилоида в стекловидном теле, множественная нейропатия ЧН/окулолептоменингеальные отложения Amyloid deposits in the vitreous body, multiple neuropathy of the CN/oculoleptomeningeal deposits	—	—	—
Химический инженер, воздействие мышьяка и трихлорэтилена, большая экспозиция органическим растворителям, 2 обширные операции с наркозом, курение Chemical engineer, exposure to arsenic and trichlorethylene, bigger exposure to organic solvents, 2 massive surgeries under sedation, smoking	Химический инженер, ежедневный прием рыбьего жира, коронарное шунтирование в 58 лет Chemical engineer, daily intake of fish oil, cardiac shunt at 58 years	Значимые анамнестические события отсутствуют No significant events in medical history	Гепатит А в 7 лет, воинская служба в селении 846 м над уровнем моря (в 18 лет в течение 6 мес) Hepatitis A at 7, military service in a village and at 846 m above sea level (at 18 for 6 months)	Инженер-связист, аденотомия, тонзиллэктомия, аппендэктомия, осложненная перитонитом Аллергические реакции на вакцинации Radio engineer, adenoidectomy, tonsillectomy, appendectomy complicated by peritonitis	Инженер-связист Radio engineer	Отсутствие значимых различий в образе жизни и профессии No significant differences in lifestyle or profession	
Оба брата — сотрудники полиции Both brothers are police officers							
+	—	+	—	—		—	
+	—						
12	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	7	Жив Alive	8	Жива Alive
Жив Alive	Жив Alive						

Note. In articles by M. Munar-Ques et al. and G. Holmgren et al. two pairs of monozygotic twins were described (a horizontal cell corresponds to a pair). All twins were male except pairs described by G.H.Jr. Sack et al. and K. Ruzhansky et al. ATTR — transthyretine (TTR) amyloidosis; N/R — not reported; FAP — familial amyloid polyneuropathy; OH — orthostatic hypotension; HF — heart failure; CRF — chronic renal failure; CN — cranial nerves.

системы и внутренних органов и умер через 7 лет после дебюта болезни. В то же время его брат, имеющий аналогичную мутацию в гене *TTR* и отложения амилоида в прямой кишке, клинически здоров.

В японской и нидерландской семьях с АТТР Cys 114 пары монозиготных близнецов не описаны, однако в японской семье также, как и в рассматриваемом случае, был выявлен 1 асимптомный носитель мутации. Имеющиеся в литературе описания САП в семьях с монозиготными близнецами относятся к АТТР Val30Met [22–26], за исключением 1 пары ашкеназы российского и румынского происхождения с мутацией Lys35Thr [27]. Характерным для всех пар, за исключением японской, является различие в течении болезни — времени дебюта, степени выраженности и скорости развития симптомов, а также особенностях клинических проявлений (см. таблицу). В качестве возможных причин указанных отличий обсуждаются генетические, включая эпигенетические, и негенетические факторы, а также их сочетание. К негенетическим факторам относят такие события, как обширные оперативные вмешательства, выраженные аллергические реакции, вакцинации,

имеющие прямое или опосредованное действие на экспрессию мутантного гена. Среди генетических факторов выделяют случайные события на клеточном или молекулярном уровнях до или во время процесса twinning (невыявленный мозаицизм, мелкие делеции ниже уровня цитогенетического разрешения и др.).

Заключение

Описанный случай АТТР у монозиготных близнецов, имеющих разные клинические проявления при наличии доказанного генетического дефекта, представляет интерес в понимании патогенеза наследственного АТТР и изучении генетических и негенетических факторов, определяющих клиническую манифестацию АТТР. Ранняя диагностика САП ставит вопрос о назначении специфического лечения АТТР как у лиц с клиническими проявлениями, так и у асимптомных носителей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Konigstein H. Uber amyloidose der haut. Arch Dermatol Syphilis 1925;148–330.
- Benson M.D. The hereditary amyloidosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17 (6):909–27. DOI: 10.1016/j.berh.2003.09.001. PMID: 15123043.
- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 1952;75:408–27.
- Reilly M.M., Staunton H. Peripheral nerve amyloidosis. Brain Pathol 1996; 6(2):163–77. PMID: 8737931.
- Plante-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid neuropathy. Lancet Neurol 2011;10 (12):1086–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0. PMID: 22094129.
- Rowczenio D.M., Noor I., Gillmore J.D. et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. Hum Mutat 2014;35(9):E2403–12. DOI: 10.1002/humu.22619. PMID: 25044787.
- Ueno S., Fujimura H., Yorifuji S. Familial amyloid polyneuropathy associated with the transthyretin Cys 114 gene in Japanese kindred. Brain 1992;115(Pt 5):1275–89. PMID: 1330202.
- Suhr O.B., Ericzon B.G., Friman S. Longterm follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). Liver Transpl 2002;8:787–94.
- Benson M.D. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. Muscle Nerve 2013;47 (2):157–62. DOI: 10.1002/mus.23521. PMID: 23169427.
- Coelho T., Adams D., Silva A. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2013;369(9):819–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1208760. PMID: 23984729.
- Adams D., Theaudin M., Cauquil C. et al. FAP neuropathy and emerging treatments. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14 (3):435. DOI: 10.1007/s11910-013-0435-3. PMID: 24482069.
- Ackermann E.J., Guo S., Booten S. et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. Amyloid 2012;19 (suppl 1):43–4. DOI: 10.3109/13506129.2012.673140. PMID: 22494066.
- Waddington Cruz M., Amass L., Keohane D. et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid 2016;23(3):178–83. DOI: 10.1080/13506129.2016.1207163. PMID: 27494299.
- Coelho T., Maia L.F., Martins da Silva A., et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012;79 (8):785–92. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. PMID: 22843282.
- Kerschen P., Planté-Bordeneuve V. Current and future treatment approaches in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Treat Options Neurol 2016;18(12):53. DOI: 10.1007/s11940-016-0436-z. PMID: 27873215.
- 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. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000289. PMID: 26734952.
- Zwijenburg P.J., Meijers-Heijboer H., Boomsma D.I. Identical but not the same: the value of discordant monozygotic twins in genetic research. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010;153B (6): 1134–49. DOI: 10.1002/ajmg.b.31091. PMID: 20468073.
- Ueno S., Fujimura H., Yorifuji S. et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with the transthyretin Cys 114 gene in a Japanese kindred. Brain 1992;115(Pt 5):1275–89. PMID: 1330202.

19. Haagsma E.B., Post J.G., Aiko E.J. et al. A Dutch kindred with familial amyloidotic polyneuropathy associated with the transthyretin Cys 114 mutant. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1997;4:112–7.
20. Nakamura M., Yamashita T., Ueda M. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005;65(7): 1051–6.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000178983.20975.af.
PMID: 16217058.
21. 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. Familial transthyretin amyloidosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2009;87(11):67–71. (In Russ.)].
22. Sack G.H. Jr., Dumars K.W., Gummerson K.S. et al. Three forms of dominant amyloid neuropathy. *Johns Hopkins Med J* 1981;149(6):239–47.
PMID: 6975851.
23. Munar-Qués M., Pedrosa J.L., Coelho T. et al. Two pairs of monozygotic twins discordant for familial amyloid neuropathy (FAP) TTR Met 30. *J Med Genet* 1999;36(8):629–32. PMID: 10465115.
24. Ando Y., Ohtsu Y., Terazaki H. et al. Japanese monozygotic twins with familial amyloid neuropathy (FAP) (ATTR Val30Met) *Amyloid* 2000;7(2):133–6.
PMID: 10842717.
25. Holmgren G., Wikström L., Lundgren H.E., Suhr O.B. Discordant penetrance of the trait for familial amyloidotic polyneuropathy in two pairs of monozygotic twins. *J Intern Med* 2004;256(5):453–6.
DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01399.x.
PMID: 15485482.
26. Saporta M.A., Plante-Bordeneuve V., Misrahi M. et al. Discordant expression of familial amyloid polyneuropathy in monozygotic Brazilian twins. *Amyloid* 2009;16 (1):38–41.
DOI: 10.1080/13506120802676955.
PMID: 19291513.
27. Ruzhansky K., Scoon J., Weimer L.H. et al. Discordant phenotype in monozygotic female twins with Lys35Thr TTR familial amyloidotic polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;16(1):1–6.
DOI: 10.1097/CND. 0000000000000040.
PMID: 25137508.