

Наследственные лейкоэнцефалопатии, анализ клинических случаев

Е.А.Руина¹, В.С.Юлин^{2✉}, А.А.Смирнов¹, Е.В.Паршина², Е.А.Александрова², Е.В.Гузанова¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

²ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

✉ ул. Родионова, 190, НОКБ им. Н.А.Семашко, г. Нижний Новгород, 603126

Резюме

Лейкоэнцефалопатии (ЛЭ) – обширная гетерогенная группа заболеваний, проявляющихся патологией белого вещества головного мозга различного генеза. К наследственным ЛЭ относят спорадические заболевания взрослого населения, поражающие белое вещество головного мозга: митохондриальные энцефалопатии, сосудисто-генетические синдромы, метаболические наследственные патологии и др. Общий признак наследственных ЛЭ – дегенерация белого вещества головного мозга и при некоторых формах – спинного мозга. Данные заболевания являются малоизученными, нет четкого определения и общепринятой классификации генетически обусловленных форм ЛЭ. Особый клинический интерес представляют ЛЭ с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга с повышенным уровнем лактата и наследственная диффузная ЛЭ со сфероидами. Поздний возраст их дебюта ассоциирован с наличием сопутствующих цереброваскулярных заболеваний, что усугубляет поражение белого вещества головного мозга и в определенной степени «маскирует» проявления наследственных ЛЭ.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия; клинический случай.

Для цитирования: Руина Е.А., Юлин В.С., Смирнов А.А., Паршина Е.В., Александрова Е.А., Гузанова Е.В. Наследственные лейкоэнцефалопатии, анализ клинических случаев. Трудный пациент. 2021; 19 (8): 25–31. doi: 10.224412/2074-1005-2021-8-25-31

Hereditary Leukoencephalopathy, Clinical Case Analysis

Ekaterina A. Ruina¹, Vadim S. Yulin^{2✉}, Alexander A. Smirnov¹, Elena V. Parshina²,

Ekaterina A. Aleksandrova², Elena V. Guzanova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital after N.A.Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Leukoencephalopathy (LE) is an extensive heterogeneous group of diseases manifested by the pathology of the white matter of various origins. Hereditary LE includes sporadic diseases of the adult population affecting the white matter of the brain: mitochondrial encephalopathies, vascular genetic syndromes, metabolic hereditary pathologies, etc. A common characteristic of hereditary LE is the degeneration of white matter of the brain and, in some forms of the disease, the spinal cord. These diseases are poorly studied; there is no clear definition and generally accepted classification of genetically determined forms of LE. LE with a predominant lesion of the brain stem and spinal cord with elevated levels of lactate and hereditary diffuse LE with spheroids are of particular clinical interest. The advance of their debut is associated with the presence of concomitant cerebrovascular diseases, which exacerbate the damage to the brain substances by proteins and mask the manifestations of hereditary LE to a certain extent.

Keywords: leukoencephalopathy; clinical case.

For citation: Ruina E.A., Yulin V.S., Smirnov A.A., Parshina E.V., Aleksandrova E.A., Guzanova E.V. Hereditary leukoencephalopathy, clinical case analysis. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (8): 25–31. doi: 10.224412/2074-1005-2021-8-25-31

Введение

Лейкоэнцефалопатии (ЛЭ) – обширная гетерогенная группа заболеваний, проявляющихся патологией белого вещества головного мозга [1]. Основными являются неатеросклеротические болезни «малых сосудов», демиелинизирующие заболевания, заболевания с доказанной генетической природой – митохондриальные болезни и другие редкие формы моногенных заболеваний ЦНС. Объединяющим для лейкоэнцефалопатий является сочетание неспецифических неврологических симптомов.

Выделяют следующие виды ЛЭ:

- Метохроматическая лейкодистрофия (ЛД).
- Болезнь Александера.
- Болезнь Канаван.
- Лейкодистрофия Краббе.
- X-сцепленная аденолейкодистрофия.
- Лейкоэнцефалопатия с макроцефалией и субкортикальными кистами.

- Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата.
- Лейкоэнцефалопатия с «исчезающим» белым веществом.

Традиционно считается, что наследственные ЛЭ и лейкодистрофии (ЛД) встречаются преимущественно у детей, однако имеются и взрослые формы наследственных ЛЭ. Начальные клинические проявления некоторых форм ЛЭ возникают после 20 лет. Медленно прогрессирующее течение, отсутствие патогномичных клинических и нейровизуализационных симптомов значительно затрудняют диагностику.

Сходная клиническая картина, прогрессивное течение ЛЭ, неблагоприятный прогноз заболевания, наследственный характер болезни, молодой возраст пациентов, редкость этой формы патологии и отсутствие на ранних стадиях специфических

маркеров делают диагностику ЛЭ актуальной проблемой неврологии.

Группа поздних наследственных ЛЭ чрезвычайно разнообразна и постоянно пополняется новыми нозологическими формами. Среди них особый интерес представляют ЛЭ с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата (ЛССЛ), наследственная диффузная ЛЭ со сфероидами и некоторые другие формы. Коморбидность, также затрудняет диагностику у взрослых, что приводит к несвоевременному назначению терапии.

Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами

Лейкоэнцефалопатия со сфероидами (Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroids: HDLS; OMIM 221820) – аутосомно-доминантная нейродегенерация, обусловленная мутациями гена репептора колониестимулирующего фактора макрофагов CSF1R (локус 5q) [1]. В пределах центральной нервной системы (ЦНС) ген экспрессируется преимущественно в клетках микроглии, но механизм действия мутаций CSF1R на нейроны и глию мало изучен. Ген содержит 22 экзона. Описано около 60 мутаций разных типов, большинство – миссенс-мутации (HGMD). Все мутации локализованы в домене тирозинкиназы (экзоны 12–22), 79% – в дистальной части домена [2, 3].

Первым семейным наблюдением считают публикацию Khoubessarian и соавт. (1985), описавших 70-летнего больного с деменцией, двое братьев которого тоже страдали деменцией и умерли в 59 лет. У отца и дочери с поздней лобной деменцией, спастичностью, атаксией и нетяжелым паркинсонизмом при магнитно-резонансной томографии (МРТ) были обнаружены атрофия коры и «пятнистые» изменения белого вещества, при аутопсии – ЛЭ с множественными аксональными сфероидами преимущественно лобной и лобно-теменной локализации [4]. Болезнь имела следующие названия: доминантный субкортикальный некроз, семейная пигментная ортохроматическая ЛД, наследственная диффузная ЛЭ со сфероидами, поздняя ЛЭ с аксональными сфероидами и пигментацией глии. С появлением ДНК-диагностики была доказана генетическая общность обозначавшихся по-разному форм. В семье, описанной Swerdlow и соавт. (2011), при анализе сцепления с последующим полноэкзомным секвенированием была обнаружена мутация гена CSF1R в гетерозиготном состоянии [5]. Распространенность болезни оказалась не столь редкой, как поначалу считали: с развитием ДНК-диагностики, особенно методов NGS, появились многочисленные наблюдения. Т.Коппо и соавт. [2] обобщили собственные и литературные данные о 122 больных из 90 семей с молекулярно верифицированным диагнозом. Вклад в структуру недифференцированных поздних ЛД/ЛЭ составляет 11–13% [6, 7].

Типичными клиническими признаками лейкоэнцефалопатии со сфероидами являются когнитивные и личностные расстройства, двигательные нарушения, быстрое прогрессирование с тяжелой инвалидизацией и летальным исходом в течение нескольких лет. В обобщенной группе 122 больных средний возраст начала составил 43 года (18–78 лет), смерти – 53 года (23–84), средняя длительность болезни – 7 лет (1–29 лет). Женщины заболевали раньше мужчин: в среднем в 40 и 47 лет, соответственно. Как правило, первыми симптомами являлись личностные, когнитивные расстройства; двигательные

нарушения обычно присоединялись позже, но могли быть и начальными признаками, особенно у рано заболевших женщин [2, 8]; в редких случаях болезнь начиналась с эпилепсии [7].

В соответствии с преимущественно пораженными отделами мозга деменция при лейкоэнцефалопатии со сфероидами носит лобный характер, проявляясь не критичностью, расторможенностью, неадекватным поведением, неспособностью концентрации внимания, снижением памяти, нарушением оценок и суждений, утратой навыков и т.д. Развиваются расстройства высших корковых функций: моторная афазия, аграфия, акалькулия. Характерны депрессия, нарушения сна.

Наиболее часто выявляются: пирамидный синдром и паркинсонизм (акинетико-ригидный, обычно ДОФА-резистентный), а также другие экстрапирамидные расстройства (дистония, дискинезия). Встречаются бульбарные и псевдобульбарные симптомы (дисфагия, дизартрия, небный миоклонус), мозжечковая атаксия, гемианопсия; нередко нарушения чувствительности. В части случаев развивается эпилепсия, иногда это единичный припадок в начале болезни. С течением болезни утрачиваются ходьба и другие целенаправленные движения, речь, ориентация в окружающем, контакт. Наблюдается значительное меж- и внутрисемейное разнообразие по возрасту начала, темпам течения, наличию атипичных симптомов. Течение может быть очень быстрым.

Ведущую роль в диагностике играет МРТ головного мозга [2–4, 9, 10]. Основной признак – очаговое поражение белого вещества (гиперинтенсивность в режимах T2 и FLAIR, гипointенсивность в T1). Типичны двусторонние, часто асимметричные лобные или лобнотемные очаги в глубоких субкортикальных отделах и прилегающих перивентрикулярных областях. Вначале очаги бывают неравномерными, «пятнистыми», со временем приобретают гомогенный, сливной характер. Характерно истончение мозолистого тела, измененный сигнал от пирамидных путей [2]. В зонах пораженного белого вещества развиваются атрофические изменения, расширение желудочковой системы. Нетипичны значительное поражение серого вещества, атрофия ствола, накопление контрастного вещества в паренхиме; мозжечок не поражен или вовлечен минимально.

Рутинные показатели ликвора не изменены; иногда обнаруживаются олигоклональные иммуноглобулины [11–13]; повышено содержание белка легкой цепи нейрофиламента NF-L – маркера гибели нейронов и повреждения аксонов. Поскольку симптомы болезни, особенно ранние, неспецифичны, дифференциальную диагностику проводят с широким кругом поздних лейкоэнцефалопатий и другими наследственными и ненаследственными болезнями с когнитивными, личностными, а также экстрапирамидными расстройствами.

Это идиопатический паркинсонизм, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера (включая их доминантные формы), поздняя болезнь Александра, лейкодистрофия с вегетативными расстройствами, ЦАДАСИЛ, болезнь Крейтцфельда-Якоба. При болезни Альцгеймера и лобно-височной деменции атрофия мозга преобладает над поражением белого вещества, но нейровизуализационные и морфологические различия не всегда диагностически надежны. В случаях без явного доминантного наследования следует учитывать также аутосомно-рецессивные поздние формы (ЛЭ-ИБВ, болезнь Краббе,

МЛД), позднюю церебральную АД, некоторые МБ, атипичный рассеянный склероз, оптикомиелит (при вовлечении спинного мозга) и др.

Доклиническую ДНК-диагностику проводят только совершеннолетним членам семей. Специфическое лечение отсутствует. Хотя паркинсонизм является ДОФА-резистентным, учитывая возможные индивидуальные особенности, целесообразно пробное назначение препаратов L-ДОФА. При наличии депрессии антидепрессанты не дают стойкого эффекта, а «классические» нейролептики способны вызвать припадки и усугубить паркинсонизм [7].

Лейкоэнцефалопатия с вовлечением ствола, спинного мозга и повышенным содержанием лактата в ЦНС

ЛЭ с вовлечением ствола, спинного мозга и повышенным содержанием лактата в ЦНС (ЛЭ-ССЛ; LB-SL: Leukoencephalopathy with Brain stem and Spinal involvement and Lactate elevation; OMIM 611105) – аутосомно-рецессивная болезнь, описанная Van der Knaap и соавт. (2003). В основу выделения легли характерные изменения при МРТ и МР-спектроскопии. При молекулярно-генетическом обследовании семей, собранных по общности этих признаков у больных, был картирован и затем идентифицирован ген митохондриальной аспартил-тРНК синтетазы *DARS2* [14]. Таким образом, болезнь принадлежит к ЛЭ, и к МБ, обусловленным мутациями ядерных генов. ЛЭ-ССЛ оказалась относительно частой, анализ гаплотипов указывает на общность ее происхождения в европейских популяциях. Описано более 50 мутаций *DARS2* (HGMD), среди которых три частые – с.228-20_21delTTinsc (наиболее распространенная), с.455G>T (p.Cysl62Phe) и с.492+2T>C. Наличие частых мутаций облегчает ДНК-диагностику: информативность поиска этих мутаций в российской группе больных составила 85% [1].

Молекулярно-генетическая особенность болезни – повсеместное отсутствие случаев гомозиготности: все больные были компаунд-гетерозиготами (или гетерозиготами, если аллельную мутацию не обнаружили или ее поиск не проводили). Предполагалось, что гомозиготность по мутациям *DARS2* приводит к младенческой гибели [14]. Однако спустя несколько лет исследователи опровергли это утверждение [15, 16].

Типичные симптомы ЛЭ-ССЛ – спастичность, спиноперебеллярная атаксия, нарушение проприоцептивной чувствительности, аксональная полинейропатия; нередко наблюдается деформация стоп по типу «полых» или «фридрайховых»; интеллект чаще не страдает, реже негрубо снижен. Течение заболевания довольно медленное, особенно в поздних случаях. Имеется диссоциация многолетних выраженных изменений МРТ с большой продолжительностью жизни и не столь тяжелой клинической картиной у многих больных. Описано даже бессимптомное течение при выраженных изменениях МРТ [17, 18].

Выявляемое при МРТ поражение белого вещества затрагивает головной мозг, ствол и спинной мозг: в большинстве случаев визуализируется диффузное поражение белого вещества, реже изменения имеют ограниченный характер и негомогенный «пятнистый» вид. При легких формах возможны только отдельные локальные повреждения с разной степенью распространения и интенсивности МР-сигнала. Задние и боковые столбы спинного мозга страдают почти всегда. Чувствительные тракты поражаются

на всем протяжении, вовлекая в процесс не только задние столбы спинного мозга, но и медиальную петлю ствола мозга, вплоть до таламуса и лучистого венца. Поражение мозжечка происходит постепенно: вначале вовлекаются верхние и нижние ножки, средние – гораздо позже. Часто страдают передние спиноперебеллярные тракты на уровне ствола. Поперечные волокна моста поражены только при далеко зашедшей болезни. Характерным МРТ-признаком является вовлечение среднемозгового пути тройничного нерва при сохранных U-образных волоконках. Часто изменено мозолистое тело [19, 20]. Отличительным (но не облигатным) признаком является повышенное содержание лактата в белом веществе мозга при МР-спектроскопии, иногда в ЦСЖ. Уровень лактата в крови не повышен (или незначительно превышает норму) и не служит биохимическим маркером ЛЭ-ССЛ: «повышенный лактат» в названии не должен вводить в заблуждение. Другие МР-спектроскопические признаки – снижение уровня N-ацетил-аспартата и повышение уровня холина.

Болезнь чаще начинается в детстве, но описаны отдельные случаи и группы больных с началом в юношеском и взрослом возрасте [18, 21–25]. МРТ-картина ранних и поздних форм не имеет значимых различий.

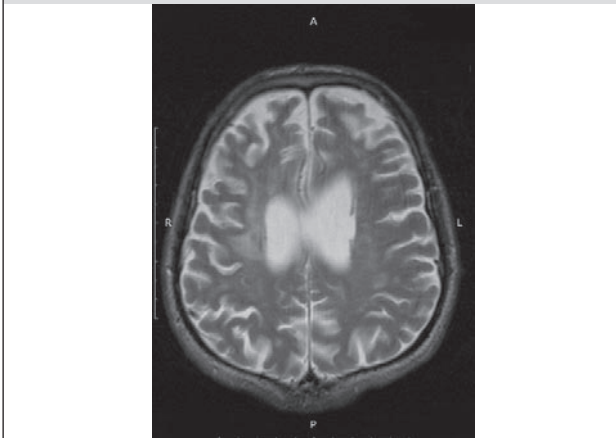
Дифференциальный диагноз ЛЭ-ССЛ с началом в юношеском и взрослом возрасте проводят с другими поздними ЛД и ЛЭ, рассеянным склерозом, наследственными спастическими параплегиями и атаксиями. На долабораторном этапе особенно важна МРТ. Анализ ДНК – единственный метод лабораторной верификации. При медико-генетическом консультировании взрослых больных часто возникает вопрос о риске для потомства. В настоящее время лечение только симптоматическое.

Ниже представлено описание двух пациентов Нижегородской области с впервые диагностированными редкими формами ЛЭ.

Клинический случай №1

Пациент А., 41 года, обратился в неврологическую клинику 07.09.2018 г. с жалобами на нарушение движений в руках, замедленность речи, невозможность различать буквы, сложность при подборе слов. Анамнез заболевания собран со слов сестры. Заболел около 4 лет назад с прогрессированием симптоматики в течение последнего года. Стал медлительным, забывчивым. Выполняет действия после повторных инструкций, при этом самостоятельно не останавливается, приходится говорить: «Достаточно». Забывает о совершенных действиях, отмечались приступы агрессии. Самообслуживание частично. Возникли эпизоды недержания мочи. Наследственность: у отца в 42 года появилась шаркающая походка, нечеткость речи. Был поставлен диагноз: «болезнь Паркинсона»; скончался через 7 лет от начала заболевания.

Неврологический статус. Сознание ясное, контакту доступен, критика сохранена, при осмотре спокоен, речь обеднена существительными – элементы акустико-мнестической афазии, на вопросы отвечает односложно. ЧМН – зрачки d=s, фотореакция сохранена, глазодвигательных нарушений нет. Поля зрения в норме. Корнеальные рефлексы снижены. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, фонация сохранена. Слух, обоняние, вкус не нарушены. Рефлексы орального автоматизма, высокий нижнечелюстной рефлекс. Мышечная сила достаточная. Шаркающая походка, олиго-брадикинезия.

Рис. 1. МРТ головного мозга (T2-ВИ)
Fig. 1. MRI of the brain (T2WI)

Спастичность по экстрапирамидному типу, общая мышечная ригидность. Чувствительные нарушения не выявлены. В позе Ромберга устойчив. Грубая кинетическая и кинестетическая апраксия в руках при сохранности идеаторного праксиса. Ориентирован правильно, замедленность мышления, снижение внимания, быстрая истощаемость. Снижение памяти на текущие события. Расставить цифры на циферблате не может. Грубо нарушены письмо, чтение, счет. Быстро истощается, отказывается выполнять задания, если сразу не получается. Слухоречевая память снижена. Отмечаются приступы агрессии.

В течение года состояние ухудшилось. Прогрессируют экстрапирамидные нарушения, появился тремор рук, нарушилась память, выраженные поведенческие нарушения вплоть до делириозного помрачения сознания. Себя не обслуживает, нарушены простейшие двигательные навыки, контроль за функцией тазовых органов.

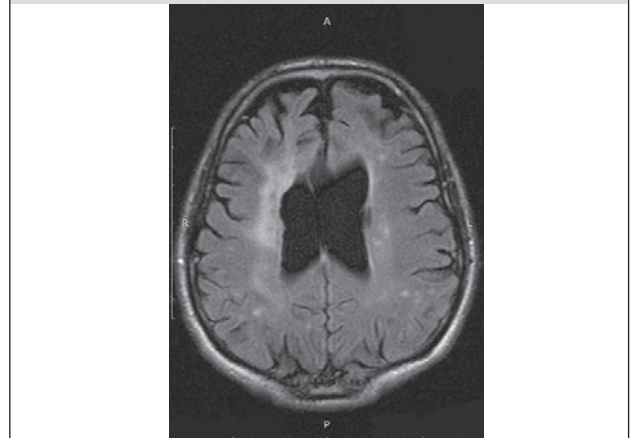
Экспериментально-психологическое исследование от 25.09.2018 г.: выраженные нарушения интеллектуально-мнестических процессов, снижены аналитико-синтетическая деятельность и способность к абстрагированию, недостаточность функций планирования, прогноза и интеллектуального контроля, мышление конкретное, тугоподвижное, вязкое. Эмоционально-волевая сфера неустойчивая. Непоследовательность, напряженность в контактах узкого круга, импульсивность. Уровень тревоги повышен. Критические возможности нарушены, испытываемый не стремится контролировать внешние проявления эмоций, обидчивость, плаксивость.

Консультативное заключение психиатра от 27.09.2018 г.: Деменция.

МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника от 29.06.2017 г.: МР-картина множественных очаговых изменений в веществе обоих полушарий, мозолистом теле, более вероятно, демиелинизирующего характера, умеренные атрофические изменения. В спинном мозге очаговых изменений не выявлено (рис. 1, 2).

МРТ головного мозга с контрастным усилением от 26.10.2017 г.: накопления контрастного вещества не выявлено.

Заключение по результатам секвенирования ДНК (панель «нейродегенеративные заболевания») от 09.11.2018 г.: выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 19 экзоне гена *CSF1R* (chr5:149435675G>A, rs690016562), приводящая к замене аминокислоты в 823 позиции белка (p.Ala823Val, NM_005211.3). Мутация описана у пациента с наследственной диффузной лейкоэнцефа-

Рис. 2. МРТ головного мозга (FLAIR)
Fig. 2. MRI of the brain (FLAIR)

лопатией со сфероидами [Terasawa et al., 2013]. Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. По совокупности сведений, мутацию следует расценивать как вероятно патогенную.

Консультативное заключение врача генетика от 11.03.2019 г.: по данным секвенирования ДНК «нейродегенеративная панель» выявлена патогенная мутация гена *CSF1R*, ассоциированная с заболеванием *CSF1R*-связанная лейкоэнцефалопатия у взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией. Аналогичное заболевание наблюдалось у отца.

Назначенное лечение: галантамин по 4 мг 2 раза в сутки и глиатилин 600 мг 1 раз в сутки.

Прогноз относительно неблагоприятный.

Клинический случай № 2

Пациентка В., 34 лет, обратилась в неврологическую клинику с жалобами на нарушение походки, шаткость при ходьбе особенно в темное время суток, тяжесть, скованность и боли в ногах. Анамнез жизни: пациентка от первой беременности, родилась в срок, в детском возрасте психическое и физическое развитие соответствовало возрасту. В школе занималась физкультурой, спортом. Замужем, имеет двоих детей в возрасте 6 и 9 лет. Закончила техникум, до января 2019 г. работала крановщицей.

Наследственность: отец пациентки умер в возрасте 38 лет – прогрессирующая слабость в ногах (диагноз не известен). У сына пациентки гиперкинез лица.

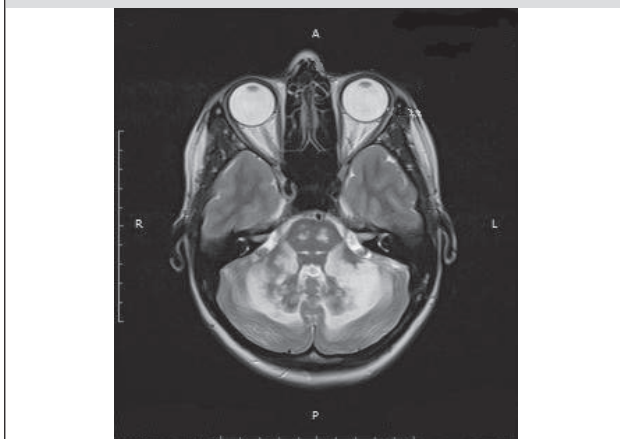
Анамнез заболевания: впервые нарушение походки в виде неустойчивости отметила в марте 2016 г., связывала с переутомлением, продолжала работать крановщицей. В мае 2017 г. появилась слабость в ногах, стало трудно подниматься по лестнице, вынуждена придерживаться за поручни, нарушился бег. С сентября 2019 г. шаткость походки значительно усилилась, однако передвигалась без опоры. Заболевание имело медленно прогрессирующее течение. В январе 2019 г. впервые обратилась к неврологу.

Объективный осмотр: множественные стигмы дизэмбриогенеза – стопа Фридрейха, готическое небо, узкая грудная клетка, микромастия. Дефицит массы тела – рост 177 см, масса – 50 кг. Землистый цвет кожи, кожный зуд.

Ходьба без опоры на расстоянии до 1000 метров. Походка атактическая. Фланговая ходьба нарушена.

Неврологический статус: Зрение не нарушено, конвергенция сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагм горизонтальный средней

Рис. 3. МРТ головного мозга (T2-ВИ)
Fig. 3. MRI of the brain (T2WI)

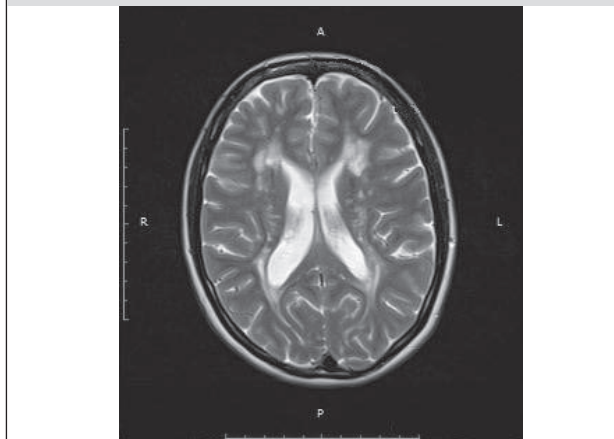


амплитуды при взгляде вправо. Отсутствие корне-альных рефлексов. Легкая асимметрия носогубных складок. Слух сохранен. Глотание не нарушено. Речь сохранена. Рефлексы орального автоматизма. Повышен нижнечелюстной рефлекс с двух сторон. В руках мышечная сила достаточная. Умеренный нижний парапарез, снижение силы в четырехглавых мышцах бедра до 3–4 баллов. Сухожильные рефлексы с рук и ног s=d повышены, патологические кистевые знаки, симптом Бабинского с двух сторон. Чувствительность поверхностная не нарушена. Вибрационная чувствительность резко снижена в ногах. В позе Ромберга выраженная атаксия. Адиадохокинез. Асинергия Бабинского. ПНП – удовлетворительно. ПКП – интенция и атаксия с двух сторон. Функция тазовых органов сохранена. MMSE 30 баллов.

Заключение по результатам секвенирования ДНК (панель «нейродегенеративные заболевания») от 28.02.2019 г. Методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена *DARS2* (MIM 610956, транскрипт (RefSeq NM_018122)). Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и высоким уровнем лактата при МР-спектроскопии (OMIM 611105). Аутосомно-рецессивный тип наследования. Проанализированы 3, 5 экзоны гена и прилежащие интронные участки. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.492+2T>C в гетерозиготном состоянии. Вариант описан в базах данных (dbSNP rs142433332 и HGMD CS072183). Выявлен вариант нуклеотидной последовательности с. 228-21_-20delTTnsCC в гетерозиготном состоянии. Вариант описан в базах данных (dbSNP rs367543010 и HGMD CX143078). Диагноз подтвержден. Рекомендуются исследовать ДНК родителей и сибсов.

Нейропсихологическое обследование от 29.04.2019 г. Пациентка во времени, пространстве и собственной личности ориентирована. Семантическая и процедурная память были сохранены. Бедность словарного запаса. Оценка слухоречевой памяти по тесту Захарова В.В. составила 21 балл (что соответствует норме). Праксис и гнозис сохранены. Способность переключать и поддерживать уровень внимания по результатам пробы на «простую условную реакцию выбора с поломкой стереотипа» несколько снижена. При проверке серийного счета допускала ошибки, обусловленные трудностью удержания в памяти результата предыдущего действия и сложности при переходе через десятки. Возможности обобщения и абстрагирования несколько снижены, отмечена сложность обобщения такой пары слов как «часы-линейка». Суммарная оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций составила

Рис. 4. МРТ головного мозга (T2-ВИ)
Fig. 4. MRI of the brain (T2WI)



27 баллов, по батарее лобной дисфункции – 15 из 18 баллов. Заключение: Легкие когнитивные нарушения преимущественно по лобному типу.

Электронейромиография – снижение амплитуды М-ответов с бедренных нервов при нормальной скорости распространения возбуждения. Картина умеренной полиневропатии по аксональному типу.

МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника от 06.02.2019 г.: диффузная демиелинизация белого вещества полушарий, ствола и спинного мозга, поражение ножек и полушарий мозжечка, поражение задних столбов, U волокна сохранены (рис. 3–5).

Лечение симптоматическое. Пациентке назначены мексидол 5 мл, цераксон 1 г в/в капельно №10, мильгамма 2 мл в/м №5, затем таблетированный прием указанных препаратов. Прогноз относительно неблагоприятный.

Обсуждение

Данные клинические случаи CSF1R-связанной ЛЭ у взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией и ЛЭ с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата по клинической картине соответствуют описанию данных заболеваний некоторыми авторами. Как правило, первыми симптомами являются личностные, когнитивные расстройства, снижение памяти; двигательные нарушения обычно присоединяются позже, но могут быть и начальными признаками заболевания [2, 8]. Ведущую роль в долабораторной диагностике играет МРТ головного мозга [2–4, 9, 10]. Основным признаком при этом является – очаговое поражение белого вещества (гиперинтенсивность в режимах T2 и FLAIR, гипоинтенсивность в T1).

Среди первоначальных диагнозов, имевших место у пациентов с ЛЭ, в литературе описаны: паркинсонизм, кортикобазальная дегенерация, лобновисочная деменция, изолированный васкулит ЦНС, рассеянный склероз, ЦАДАСИЛ, ОНМК. Для наследственных форм ЛЭ характерно наличие ряда специфических проявлений и биомаркеров, позволяющих дифференцировать их от других заболеваний, в первую очередь от РС как наиболее частого ошибочного диагноза. Для своевременной постановки корректного диагноза необходимо рекомендовать генетический скрининг на носительство мутаций в основных кандидатных генах наследственных ЛЭ. Кроме того, генетический скрининг следует рекомендовать также прямым родственникам носителей мутаций, в том числе при отсутствии симптомов заболевания.

Рис. 5. МРТ шейного отдела позвоночника (T2-ВИ)
Fig. 5. MRI of the cervical spine (T2WI)



В связи с непрерывно развивающимся технологическим процессом в современной неврологии неуклонно возрастает роль генетических исследований. Значительная гетерогенность наследственных заболеваний нервной системы усложняет вопросы клинко-генетических корреляций, которые являются особенно сложными, причем это характерно как для нервно-мышечных заболеваний, так и для заболеваний с вовлечением ЦНС и нейрометаболических синдромов.

Некоторые из ЛД к настоящему времени описаны достаточно подробно, а постановка диагноза не вызывает значительных затруднений. Несмотря на это, существует целый ряд наследственных ЛЭ, манифестирующих во взрослом возрасте. Данные заболевания являются малоизученными, а осведомленность о них среди практикующих врачей недостаточна. На данный момент нет четкого определения и общепринятой классификации генетически обусловленных форм ЛЭ. Мнения специалистов расходятся даже относительно использования таких терминов, как «лейкодистрофии» и «лейкоэнцефалопатии». Термин «наследственная лейкоэнцефалопатия» представляется наиболее удобным и обобщающим.

Как упоминалось выше, особенностью взрослых форм многих наследственных ЛЭ является частое их развитие на фоне сопутствующей цереброваскулярной патологии. Клинические и радиологические симптомы данных состояний «маскируют» проявления друг друга и задерживают своевременную постановку верного диагноза. Более того, согласно данным литературы, часто возникают сложности в дифференциальной диагностике наследственных ЛЭ и рассеянного склероза. Это, в свою очередь, ведет к неоправданному назначению иммуномодулирующей терапии пациентам, не нуждающимся в ней, или наоборот, отдалает применение таковой в случае демиелинизирующих заболеваний.

Таким образом, вопрос изучения взрослых форм наследственных ЛЭ крайне актуален. Требуется проведение сравнительных исследований на различных популяциях и этнических группах, подробные описания соответствующих фенотипов, разработка алгоритмов, упрощающих постановку диагноза. Для российской популяции рассматриваемые заболевания практически не описаны, отсутствуют эпидемиологические, демографические данные, не оценивалась клинко-генетические и нейровизуализационные характеристики.

Описанные случаи являются первыми генетически подтвержденным диагнозом наследственной диффузной ЛЭ со сфероидами и ЛЭ с преимуще-

ственным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата в Нижегородской области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 392. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Ju. Nasledstvennyye nejrometabolicheskie bolezni jyunosheskogo i vzroslogo vozrasta. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 392. (in Russian)]
2. Konno T., Yoshida K., Mizuno T. et al. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2017; 24 (1): 37–45.
3. Stabile C., Taglia I., Battisti C., Bianchi S., Federico A. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS): update on molecular genetics. *Neurol Sci.* 2016; 37 (9): 1565–1569.
4. van der Knaap M.S., Verhoeven N.M., Maaswinkel-Mooij P. et al. Mental retardation and behavioral problems as presenting signs of a creatine synthesis defect. *Ann Neurol.* 2000; 47 (4): 540–543.
5. Rademakers R., Baker M., Nicholson A.M. et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet.* 2011; 44 (2): 200–205.
6. Guerreiro R., Wojtas A., Bras J. et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013; 368 (2): 117–127.
7. Sundal C., Wszolek Z.K. CSF1R-Related Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews*(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 30, 2012.
8. Foulds N., Pengelly R.J., Hammans S.R. et al. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia caused by a novel R782G mutation in CSF1R. *Sci Rep.* 2015; 5: 10042.
9. Sundal C., Van Gerpen J.A., Nicholson A.M. et al. MRI characteristics and scoring in HDLS due to CSF1R gene mutations. *Neurology.* 2012; 79 (6): 566–574.
10. Bender B., Klose U., Lindig T. et al. Imaging features in conventional MRI, spectroscopy and diffusion weighted images of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS). *J Neurol.* 2014; 261 (12): 2351–2359.
11. Karle K.N., Biskup S., Schüle R. et al. De novo mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS). *Neurology.* 2013; 81 (23): 2039–2044.
12. Levin J., Tiedt S., Arzberger T. et al. Diffuse leukoencephalopathy with spheroids: biopsy findings and a novel mutation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 122: 113–115.
13. Sundal C., Baker M., Karrenbauer V. et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids with phenotype of primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015; 22 (2): 328–333.
14. Scheper G.C., van der Kloek T., van Andel R.J. et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet.* 2007; 39 (4): 534–539.
15. Miyake N., Yamashita S., Kurosawa K. et al. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. *Clin Genet.* 2011; 80: 293–296.
16. Yamashita S., Miyake N., Matsumoto N. et al. Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain Dev.* 2013; 35: 4: 312–316.
17. Tzoulis C., Tran G.T., Gjerde I.O. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement caused by a novel mutation in the DARS2 gene. *J Neurol.* 2012; 259 (2): 292–296.
18. Labauge P., Dorboz I., Eymard-Pierre E., Dereeper O., Boespflug-Tanguy O. Clinically asymptomatic adult patient with extensive LBSL MRI pattern and DARS2 mutations. *J Neurol.* 2011; 258 (2): 335–337.
19. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Банин А.В., Демушкина А.А., Петрухин А.С. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Клиника нервных и психических заболеваний.* 2009; 9: 16–22. [Mikhajlova S.V., Zakharova E.Ju., Banin A.V., Demushkina A.A., Petrukhin A.S. Klinicheskie proyavleniya i molekulyarno-geneticheskaya diagnostika lejkoentsefalopatii s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinnogo mozga i povyshennym laktatom u detej. *Klinika nervnykh i psikhicheskikh zaboolevanij.* 2009; 9: 16–22. (in Russian)]
20. Serkov S.V., Pronin I.N., Bykova O.V. et al. Five patients with a recently described novel leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate. *Neuropediatrics.* 2004; 35 (1): 1–5.

21. Petzold G.C., Bohner G., Klingebiel R., Amberger N., van der Knaap M.S., Zschenderlein R. Adult onset leucoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (7): 889–891.
22. Isohanni P., Linnankivi T., Buzkova J., Lonqvist T., Pihko H., Valanne L. et al. DARS2 mutations in mitochondrial leucoencephalopathy and multiple sclerosis. *J Med Genet*. 2010; 47: 66–70.
23. Synofzik M., Schicks J., Lindig T., Biskup S., Schmidt T., Hansel J. et al. Acetazolamide-responsive exercise-induced episodic ataxia associated with a novel homozygous DARS2 mutation. *J Med Genet*. 2011; 48: 713–5.
24. Moore S.A., Kumar N., Gavrilova R.H. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement (and high lactate): raising the bar for diagnosis. *J Neurol*. 2012; 259: 2494–7.
25. Van Berge L., Dooves S., van Berkel C.G., Polder E., van der Knaap M.S., Scheper G.C. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associated with cell-type-dependent splicing of mtAspRS mRNA. *Biochem J*. 2012; 441: 955–62.

Информация об авторах / About the authors

Руина Екатерина Андреевна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Юлин Вадим Сергеевич – врач-ординатор неврологического отделения ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3956-2986

Смирнов Александр Арсеньевич – д.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Александрова Екатерина Александровна – к.м.н., доцент, врач-невролог кабинета экстрапирамидных нарушений ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

Паршина Елена Валерьевна – к.м.н., зав. неврологическим отделением ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

Гузанова Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФДПО ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Ekaterina A. Ruina – Ph.D. in medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Vadim S. Yulin – Resident Physician of the Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3956-2986

Alexander A. Smirnov – D.Sc. In medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Ekaterina A. Aleksandrova – Ph.D. in medicine, Associate Professor, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Elena V. Parshina – Ph.D. in medicine, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Elena V. Guzanova – Ph.D. in medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 21.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.12.2021