

Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения)

М.И. Карпова¹, А.Ф. Василенко¹, Д.Г. Короткова¹, И.В. Кочетков¹, М.В. Шестакова¹,
Г.В. Буянова², З.З. Зарипова³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42а;

³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; Россия, 454076 Челябинск, ул. Воровского, 70

Контакты: Мария Ильинична Карпова kmi_2008@mail.ru

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата при магнитно-резонансной спектроскопии — наследственное заболевание нервной системы с прогрессирующим течением, проявляющееся пирамидными и мозжечковыми нарушениями в сочетании с признаками поражения задних столбов спинного мозга и в некоторых случаях с аксональной нейропатией, со специфическими нейровизуализационными признаками поражения нервной системы, выявляемыми при магнитно-резонансной томографии. Развитие данного заболевания связано с мутациями в гене DARS2. В статье представлен анализ 3 клинических случаев с манифестацией неврологических симптомов в подростковом возрасте. Рассмотрены особенности клинических проявлений и магнитно-резонансной картины, сложности дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом, алгоритмы генетического обследования.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата, магнитно-резонансные данные, алгоритм генетического обследования

Для цитирования: Карпова М.И., Василенко А.Ф., Короткова Д.Г. и др. Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения). Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):32–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-32-39

Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (clinical observations)

M.I. Karpova¹, A.F. Vasilenko¹, D.G. Korotkova¹, I.V. Kochetkov¹,
M.V. Shestakova¹, G.V. Buyanova², Z.Z. Zaripova³

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

²Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454076, Russia

Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and elevated lactate on magnetic resonance spectroscopy is a progressive hereditary disease of the nervous system clinically characterized by pyramidal and cerebellar dysfunction, dorsal column signs and sometimes axonal neuropathy with specific neuroimaging signs of damage to the nervous system, detected by magnetic resonance imaging. This disease is caused by mutations in the DARS2 gene. The article presents an analysis of three clinical cases with the manifestation of neurological symptoms in adolescence. Clinical features and magnetic resonance imaging findings are discussed, difficulties of differential diagnosis with multiple sclerosis are presented. Genetic screening algorithms are proposed.

Key words: leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate, magnetic resonance features, genetic screening algorithm

For citation: Karpova M.I., Vasilenko A.F., Korotkova D.G. et al. Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (clinical observations). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(3):32–9.

Введение

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата при магнитно-резонансной (МР) спектроскопии (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate, LBSL) — наследственное заболевание нервной системы с прогрессирующим течением, проявляющееся пирамидными и мозжечковыми нарушениями в сочетании с признаками поражения задних столбов спинного мозга и в некоторых случаях с аксональной нейропатией [1].

Возраст начала заболевания варьирует от младенческого до взрослого [2, 3]. С.В. Михайловой и соавт. предложено выделять 2 клинические формы заболевания: с ранним (с конца 1-го года жизни до 3–4 лет) и поздним (от 4 лет и старше) дебютом [1]. В случаях раннего дебюта пациенты уже в подростковом возрасте инвалидизируются. Те же, у кого заболевание развилось позже, долгое время сохраняют способность к самостоятельному передвижению [4–6].

Развитие LBSL связано с мутациями в гене *DARS2*, данный молекулярно-генетический дефект был описан сравнительно недавно — в 2007 г. [7]. Существуют разнообразные мутации данного гена: нонсенс-мутации, сплайсинговые мутации, делеции [8]. Наиболее частыми являются мутации 228-20-21delTTinsC, с.492+2T>C и Cys152Phe [7, 10]. Почти все описанные в литературе пациенты — компаунд-гетерозиготы с 2 мутациями в гене *DARS2*, одна из которых почти всегда локализуется в сайте сплайсинга интрона 2, расположенном выше экзона 3. При такой мутации экзон 3 не входит в матричную РНК, что приводит к сдвигу рамки считывания, преждевременной остановке считывания и отсутствию функционального белка [7]. В результате нарушаются работа дыхательной цепи митохондрий, окислительно-восстановительные процессы в клетке, происходит накопление лактата — продукта анаэробного окисления глюкозы.

Результаты исследований доказывают, что при мутации гена *DARS2* происходит избирательное поражение нервной системы, не затрагивающее при этом функции клеток других тканей. Важным аспектом патогенеза LBSL является также то, что поражаются тела и аксоны нейронов, а не миелиновая оболочка, олигодендроциты и астроциты [8].

Данный вид лейкоэнцефалопатии проявляется мозжечковыми, пирамидными, чувствительными, когнитивными нарушениями. В большинстве случаев заболевание дебютирует в детском или подростковом возрасте с нарушениями походки, появляется спастичность в ногах, атаксия. При осмотре выявляется мозжечковая и сенситивная атаксия, преобладание спастичности над парезом. У большинства пациентов имеются нарушения глубокой чувствительности, что усугубляет степень выраженности атаксии. Может нарушаться и болевая чувствительность в стопах,

характерно формирование стопы Фридрейха. Соотношение симптомов значительно варьирует, и их выраженность также может колебаться от легких нарушений до дезадаптирующих расстройств, приводящих к инвалидизации. Как правило, на ранней стадии заболевания когнитивные функции не страдают, однако при прогрессировании LBSL возможно развитие выраженного психоорганического синдрома [9–11]. У ряда пациентов появляются эпилептические приступы, хорошо поддающиеся терапии противосудорожными препаратами. Эпизоды декомпенсации заболевания могут быть взаимосвязаны с черепно-мозговой травмой, инфекционными и соматическими заболеваниями.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга у пациентов выявляются изменения по типу гиперинтенсивного сигнала в T2-режиме в перивентрикулярных областях, стволе головного мозга и спинном мозге. МР-картина при LBSL считается уникальной, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с другими лейкоэнцефалопатиями [12].

При МРТ визуализируется диффузное поражение белого вещества. При легких формах болезни могут наблюдаться только отдельные локальные повреждения с различной степенью распространения и интенсивностью сигнала [11].

Выделяют основные и дополнительные МР-критерии диагностики LBSL. К основным относят изменение МР-сигнала на T1- (снижение) и T2- (повышение) взвешенных изображениях: 1) в белом веществе головного мозга; 2) в задних канатиках спинного мозга, где находятся проводники глубокой чувствительности, и заднем отделе бокового канатика, где проходит кортикоспинальный путь (достаточно визуализации данных изменений в шейном отделе спинного мозга); 3) в пирамидах продолговатого мозга и/или перекресте медиальной петли в продолговатом мозге.

Дополнительные критерии диагностики: изменение МР-сигнала: 1) в области валика мозолистого тела; 2) задней ножке внутренней капсулы; 3) области медиальной петли; 4) верхних ножках мозжечка; 5) нижних ножках мозжечка; 6) ядрах и путях тройничного нерва; 7) белом веществе мозжечка [11, 13]. Также к дополнительным критериям относят повышение уровня лактата при МР-спектроскопии, которое определяется у большинства, но не у всех больных [1, 7]. Диагноз считается вероятным при наличии всех основных и 1 дополнительного критерия.

Таким образом, в постановке диагноза определяющими являются клиничко-анамнестические и нейровизуализационные данные. Есть сообщения о повышении уровня лактата в крови и спинномозговой жидкости, но они нуждаются в проверке и в настоящее время в клинической практике не используются [13].

При сочетании клинических и нейровизуализационных данных, соответствующих LBSL, необходимо

проведение генетического исследования на мутации в гене *DARS*.

- В зависимости от конкретного клинического случая молекулярно-генетический анализ может быть выполнен в различных вариациях.
- Моногенетическое исследование *DARS2* используется чаще всего при характерной клинической симптоматике и МР-картине.
- При сложности дифференциации LBSL и других заболеваний со схожей симптоматикой возможно использование панели множества генов, включающей *DARS2* и другие гены, необходимые для дифференциальной диагностики; список исследуемых генов может варьировать в зависимости от лаборатории.

Если предыдущие исследования нерезультативны, дальнейший поиск осуществляется с помощью геномного тестирования. Такое исследование может включать секвенирование экзома (WES), генома (WGS) и/или всей митохондриальной последовательности (WMitoSeq) [14, 15].

В настоящее время диагноз LBSL считается вероятным при наличии МР-картины, соответствующей критериям диагноза, а достоверным при выявлении биаллельной мутации в гене *DARS2* [16, 17]. В литературе описаны случаи, в которых была обнаружена 1 мутация во 2-м интроне гена, 2-я мутация при анализе ядерной ДНК не была найдена. Более того, у ряда пациентов не определена ни одна мутация, хотя соблюдались МР-критерии LBSL [7, 16, 17]. Вероятно, это связано с техническими ограничениями методики исследования гена *DARS2*. Согласно рекомендациям по постановке диагноза в такой ситуации, а также данным M.S. van der Кнаар и соавт., впервые описавших заболевание, следует выставлять диагноз LBSL при исключении других причин поражения белого вещества мозга [15–17].

Приводим наблюдение 3 пациентов с LBSL. Во всех случаях были обнаружены описанные в международной базе компунд-гетерозиготные мутации в гене *DARS2*: chr1:173800770T>C и c.228-21–228.20delinsC, c.228-21-20deliTTnsCC.

Пациент М., 37 лет. Второй ребенок в неродственном браке, старший брат и остальные члены семьи здоровы. В возрасте 1 года отмечалась умеренная дизартрия, которая регрессировала после занятий с логопедом, в детстве наблюдалась низкая двигательная активность. В 14 лет появилась слабость в ногах. В 16-летнем возрасте после черепно-мозговой травмы значительно ухудшилась походка, появились внезапные падения. Слабость в ногах медленно нарастала без обострений и ремиссий. В 20 лет при проведении МРТ головного мозга выявлены сливные очаги демиелинизации без накопления контраста, диагностирован рассеянный склероз (РС). В течение 3 лет получал инъекции глатирамера ацетата. При повторной нейровизуализации в возрасте 23 лет отмечено увеличе-

ние размеров гиперденсных супратенториальных очагов, установлен диагноз лейкодистрофии неуточненной. Через 10 лет после начала заболевания в возрасте 24 лет при передвижении потребовалась двусторонняя поддержка, с 34 лет передвигается в инвалидной коляске. В 35 лет впервые возник приступ потери сознания с генерализованными тонико-клоническими судорогами, в течение последующего года появились приступы с ощущением уже виденного с частотой 2–3 раза в месяц, судорожный приступ повторился через год. После начала приема депакина в суточной дозировке 1000 мг приступов не было. Интеллектуальные функции длительно оставались сохраненными, получил высшее образование. В настоящее время не работает из-за выраженных двигательных нарушений, инвалид I группы.

При осмотре: деформация стоп по типу Фридриховских. Когнитивных нарушений нет. Тест Монреальской когнитивной оценки (МОСА) — 30 из 30 баллов. Эйфоричен. Тетрапарез до плечей в дистальных, до 2 баллов в проксимальных мышцах ног, до 4 баллов в мышцах рук. Гипотрофия мышц голени, сухожильные рефлексы с рук и коленные снижены, ахилловы не вызываются, патологических стопных знаков нет. Мозжечковых, чувствительных расстройств не выявлено. Заключение нейропсихолога: нарушение регуляторных функций, снижение критики. МРТ головного мозга (2017 г.): определяется симметричное поражение белого вещества головного мозга с наибольшим объемом поражения затылочной области. Паравентрикулярно симметрично с обеих сторон в лобно-теменно-затылочной области определяются зоны измененного МР-сигнала белого вещества мозга с четкими контурами, в виде зон и очагов повышения сигнала на T2 и FLAIR, без признаков накопления контрастного вещества. Подобные очаги определяются в белом веществе медиальных отделов мозжечка, в обеих его ножках, распространяются в передне-центральные отделы ствола спинного мозга и боковые отделы спинного мозга. Мозолистое тело диффузно истончено, неоднородный МР-сигнал на уровне валика. По данным электронейромиографии: признаки аксональной моторной невропатии нижних конечностей. При мониторинговании электроэнцефалографии на фоновой записи (на фоне противосудорожной терапии) обнаруживаются умеренные изменения фоновой активности без патологического фокуса, межполушарной асимметрии, эпилептической активности не выявлено.

При обследовании методом прямого автоматического секвенирования была обнаружена гетерозиготная мутация в 5-м интроне гена *DARS2* (chr1:173800770T>C, rs142433332). Учитывая, что в этом же гене ранее в литературе была описана частая патогенная мутация c.228-21_228.20delinsC, расположенная вне области чтения ДНК методом клинического секвенирования экзома, было проведено прямое секвенирование по Сэнгеру гена *DARS2* и выявлена данная нуклеотидная замена c.228-21_228.20delinsC в гетерозиготном состоянии. Таким

образом, молекулярно-генетически был подтвержден диагноз LBSL.

Пациенты А. и Б. (гетерозиготные близнецы)

Пациент А., 23 лет. От 1-й беременности, родители состояли в неродственном браке, имеет брата-близнеца с подобным заболеванием. У матери отмечалось нарушение ходьбы. Достоверно диагноз неизвестен, но со слов родственников был диагностирован РС. Вскоре после рождения близнецов она умерла, причина смерти неизвестна. Отец здоров. Пациент А. считает себя больным с 16 лет, когда впервые отметил деформацию стоп в виде увеличения свода стопы и переразгибания пальцев. В возрасте 17–18 лет стал замечать появление слабости в ногах при ходьбе, которая постепенно нарастала, присоединилось изменение походки. Начал обследоваться в 22 года, установлен диагноз РС, через 6 мес после

первичного обращения назначено лечение — глатирамера ацетат. На момент госпитализации проходил 200–300 м. При осмотре: деформация свода стопы — высокий свод, переразгибание пальцев. В неврологическом статусе: мышечная сила в руках 5 баллов, в проксимальных мышцах ног снижена до 4 баллов, в дистальных — до 3 баллов. Гипотрофии голеней и стоп, сухожильные рефлексы равномерно снижены, рефлекс Бабинского с обеих сторон. Брюшные рефлексы живые. Координационные пробы выполняет с интенционным дрожанием, атаксия при ходьбе, вибрационная чувствительность в ногах снижена до коленных суставов. Тазовые нарушения по типу задержки мочеиспускания.

Пациент Б., 23 лет, брат-близнец пациента А. Манифестация заболевания также в 16 лет, с деформации стоп. Как и брату, ему в возрасте 22 лет установлен



Пациент Б., 23 года. Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга при лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата; изменение сигнала обозначено стрелками: а — двусторонние гиперинтенсивные множественные очаги в паравентрикулярной области в режиме FLAIR; б — поражение задних ножек мозжечка в режиме FLAIR; в — поражение стволовой части тройничного нерва в режиме FLAIR; г — поражение пирамидных трактов, задних ножек мозжечка в режиме FLAIR; д — поражение пирамидных трактов головного мозга, задних канатиков спинного мозга в T1-режиме; е — поражение в области стволовой части тройничного нерва в режиме DWI; ж — поражение пирамидных трактов, задних ножек мозжечка в режиме DWI; з, и — поражение всего длинника спинного мозга в режиме STIR в сагиттальной и аксиальной проекциях

Patient B., 23 years old. Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord with leukoencephalopathy with a predominant lesion of the brain stem, spinal cord and increased lactate; the signal change is indicated by arrows: а — bilateral hyperintensive multiple foci in the paraventricular region in the FLAIR mode; б — damage to the hind legs of the cerebellum in FLAIR mode; в — damage to the stem part of the trigeminal nerve in the FLAIR mode; г — damage to the pyramidal tracts, hind legs of the cerebellum in FLAIR mode; д — damage to the pyramidal tracts of the brain, posterior cords of the spinal cord in T1 mode; е — damage in the region of the trunk of the trigeminal nerve in the DWI mode; ж — damage to the pyramidal tracts, hind legs of the cerebellum in DWI mode; з, и — damage to the entire length of the spinal cord in the STIR mode in sagittal and axial projections

диагноз РС и назначен глатирамера ацетат. На момент обследования неврологические симптомы выражены немного мягче в сравнении с братом. Он может пройти без остановки до 500–600 м. В проксимальных мышцах ног сила не снижена, тазовых расстройств нет.

При проведении электронейромиографии у обоих пациентов выявлено смешанное, с преобладанием аксонопатии поражение моторных волокон. Степень выраженности нарушений была одинаковой. МР-картина, представленная на рисунке, соответствует патогномичным радиологическим признакам заболевания.

Пациенту А. выполнено молекулярно-генетическое исследование: методом прямого автоматического секвенирования был проведен частичный анализ гена *DARS2*. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.228-21-20delTTnsCC в гетерозиготном состоянии. Рекомендовано продолжить исследование гена для поиска 2-го мутантного аллеля, которое пока не проведено. Однако, учитывая характерную симптоматику, соответствие МР-картины критериям диагноза LBSL, однотипную клиническую картину, у братьев-близнецов был выставлен соответствующий диагноз. Сравнительный анализ данных обследования вышеописанных клинических случаев представлен в таблице.

Обсуждение

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата, возможно, является не такой редкой патологией, как принято думать, но каждый случай представляет большой интерес. LBSL относится к группе митохондриальных болезней, обусловленных мутациями ядерного генома, клинические проявления обусловлены аутосомно-рецессивной мутацией в гене *DARS2* (MIM 610956), ответственном за синтез аспартил-тРНК-синтазы в митохондриях. Данный фермент является эссенциальным, и ранее считалось, что гомозиготность по данной мутации несовместима с жизнью. Однако в последних исследованиях имеются данные о пациентах с гомозиготной мутацией в гене *DARS2* с относительно доброкачественным течением [7].

Необходимо отметить, что заболевания, связанные с патологией белого вещества головного мозга и имеющие дебют в подростковом/взрослом возрасте, часто сопряжены со значительными диагностическими затруднениями, особенно на ранних стадиях своего развития. У описанных нами пациентов на ранних стадиях заболевания был установлен диагноз РС и назначалась иммуномодулирующая терапия. Некоторые исследователи уже обращали внимание на высокую частоту ошибочной диагностики РС у больных LBSL [16], что связано прежде всего с неправильной трактовкой результатов нейровизуализации. Супратенториальные очаги при LBSL могут быть расценены как проявления РС (см. рисунок, а), поэтому важно оценить наличие

специфических изменений в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге. На сегодняшний день связи мутации гена *DARS2* и РС не выявлено. Клиническое сходство LBSL и РС определяется локализацией слабости преимущественно в ногах, наличием мозжечковых нарушений, похожими симптомами дебюта в виде нарушения координации и походки. Когнитивный профиль пациентов также может имитировать проявления РС. Однако в отличие от РС у большинства пациентов с LBSL заболевание манифестирует в детском возрасте и носит медленно, но неуклонно прогрессирующий характер. Эпизоды, которые можно ошибочно расценить как обострения РС, обычно связаны с какими-либо внешними факторами – черепно-мозговая травма, перенесенная инфекция. Следует отметить, что при LBSL, как правило, отсутствуют такие типичные проявления РС, как зрительные нарушения и тазовые расстройства. С другой стороны, для LBSL характерны проявления, совершенно не укладывающиеся в клиническую картину аутоиммунного демиелинизирующего заболевания. Таким симптомом является прежде всего поражение периферической нервной системы, которое подтверждается при проведении стимуляционной электромиографии. В наших наблюдениях полинейропатический синдром присутствовал у всех пациентов. Снижение амплитуды моторного и сенсорного ответов при сохранении или умеренном снижении скорости проведения импульса (в случае выраженной аксонопатии) сочеталось с изменениями со стороны поздних ответов (блоки и повторы F-волн). Интересно, что, по данным А.А. Мороз, особенностями заболевания в российской популяции, помимо характерных для него пирамидно-мозжечкового синдрома и поражения дорсальных отделов спинного мозга, являются высокая частота поражения периферической нервной системы (45,5%), отсутствие судорожного синдрома [17]. Следовательно, в случае дебюта в молодом возрасте, атипичного течения «РС» с вовлечением периферической нервной системы, неуклонного прогрессирования без значимых клинических обострений и отсутствия за время наблюдения активных очагов, накапливающих контрастное вещество, необходимо повторное МР-исследование для выявления вероятной LBSL.

Атаксия Фридрейха является еще одним заболеванием, дифференциальный диагноз с которым иногда актуален при дебюте с расстройств координации, особенно когда атаксия сочетается с деформацией стоп. Как правило, разрешить диагностическое затруднение помогает нейровизуализация.

Если на начальных этапах болезни наиболее очевидным неврологическим проявлением оказывается полиневритический синдром, состояние может быть ошибочно расценено как наследственная моторно-сенсорная полинейропатия. Появление симптоматики, выходящей за рамки первоначально выставленного

Сравнительный анализ данных обследования представленных клинических случаев
Comparative analysis of examination data of presented clinical cases

Показатель Sign	Пациент М. Patient M.	Пациент А. Patient A.	Пациент Б. Patient B.
Пол Sex	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male
Возраст на момент обращения Age at time of contact	37	23	23
Отклонения в развитии в детском возрасте Developmental abnormalities in childhood	+/-	-	-
Возраст дебюта Debut age	14	16	16
Семейный анамнез Family history	Не отягощен Not burdened	Отягощен Burdened	Отягощен Burdened
Скорость прогрессирования Progression rate	Медленная Slow	Медленная Slow	Медленная Slow
Когнитивные нарушения Cognitive impairment	+	-	-
Пирамидные нарушения: Pyramidal disorders:			
Снижение мышечной силы Decreased muscle strength	++	+	+
Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced
Патологические рефлексы Pathological reflexes	-	+	+
Чувствительные расстройства Sensitive disorders	+	+	+
Мозжечковые расстройства Cerebellar disorders	+	+	+
Тазовые расстройства Pelvic disorders	-	+	-
Эпилепсия Epilepsy	-	-	-
Частичная атрофия зрительного нерва/неврит зрительного нерва Partial optic atrophy/optic neuritis	-	-	-
Стопа Фридрейха Friedreich foot	+	+	+
Очаги в головном мозге на МРТ Foci in the brain in MRI	+	+	+
Спинальные очаги на МРТ Spinal foci on MRI	+	+	+
Аксональная полинейропатия по данным ЭМГ Axonal polyneuropathy according to EMG	+	+	+
Мутации гена <i>DARS2</i> <i>DARS2</i> gene mutations	+	+	+
Мутации в других генах Mutations in other genes	Chr14:68234448CA>C* в гене <i>ZFYVE26</i> Chr14:68234448CA>C* in gene <i>ZFYVE26</i> Chr20:2397893G>C** в гене <i>TGM6</i> Chr20:2397893G>C** in gene <i>TGM6</i>	Не исследовались Not investigated	Не исследовались Not investigated

*Chr14:68234448CA>C в гетерозиготном состоянии в гене *ZFYVE26*, в гомо- и компаунд-гетерозиготном состоянии мутации описаны у пациентов с аутосомно-рецессивной спастической параплегией, тип 15 – вариант с неопределенной клинической значимостью.

**Chr20:2397893G>C в гене *TGM6* гетерозиготные мутации типа миссенс описаны у пациентов со спиноцереbellарной атаксией, тип 35 – вариант с неопределенной клинической значимостью. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭМГ – электромиография.

*Chr14:68234448CA>C in the heterozygous state in the *ZFYVE26* gene, in the homo- and compound-heterozygous state, mutations are described in patients with autosomal recessive spastic paraplegia, type 15 – variant with uncertain clinical significance.

**Chr20:2397893G>C in the *TGM6* gene missense heterozygous mutations are described in patients with spinocerebellar ataxia, type 35 is a variant with uncertain clinical significance. MRI – magnetic resonance imaging; EMG – electromyography.

диагноза, должно расширить круг диагностического поиска.

Важной особенностью описанных наблюдений является поздняя клиническая манифестация, а также развитие заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования у гетерозиготных близнецов с одинаковым возрастом появления симптомов и схожей клинической картиной. Представленные случаи наглядно демонстрируют сложности диагностики LBSL с поздним дебютом. Осведомленность врача о существовании и проявлениях данного заболевания, тщательный сбор

семейного анамнеза, анализ клинических и нейровизуализационных симптомов помогает избежать диагностических ошибок [17].

Выявление мутаций в гене *DARS2* позволяет скорректировать индивидуальную лечебно-реабилитационную программу, которая включает лечебную физкультуру, направленную на улучшение двигательной функции, метаболическую терапию, витамины и кофакторы [15]. Кроме того, установление точного диагноза позволяет избежать необоснованных методов лечения, которые несут потенциальные риски.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van der Knaap M.S., van der Voorn P., Barkhof F. et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurology* 2003;53:252–8. DOI: 10.1002/ana.10456. PMID: 24566671.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Л., Банин А.В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2009;109(9):16–22. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.L., Banin A.V. et al. Clinical manifestations and molecular genetic diagnosis of leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate in children. *Journal of Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov = Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2009;109(9):16–22. (In Russ.)].
3. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G. et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics* 2012;43:332–8. DOI: 10.1055/s-0032-1329395. PMID: 23065766.
4. Van Berge L., Hamilton E.M., Linnankivi T. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain* 2014;137:1019–29. DOI: 10.1093/brain/awu026. PMID: 24566671.
5. Huang Q.H., Xiao J.X., Wang J.M. et al. Clinical and genetic analysis of a family with leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50(1):50–5. PMID: 22456076.
6. 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(11):2494–7. DOI: 10.1007/s00415-012-6596-1.
7. 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;39:534–9. DOI: 10.1038/ng2013. PMID: 17384640.
8. Van Berge L., Dooves S., van Berkel C.G. et al. 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(3):955–62. DOI: 10.1042/BJ20110795. PMID: 22023289.
9. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011. 331 с. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neuro-metabolic diseases in children and adolescents. Diagnosis and treatment approaches. M.: Litterra, 2011. 331 p. (In Russ.)].
10. Távora D.G., Nakayama M., Gama R.L. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate: report of three Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiat* 2007;65:506–11.
11. Van der Knaap M.S., Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. Berlin: Springer Verlag, 2005. 1084 p.
12. Alibas H., Koytak P.K., Ekinci G., Uluc K. A case with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate (LBSL) with Its Characteristic Clinical and Neuroimaging Findings. *Clin Neuroradiol* 2014;24(3): 297–300. DOI: 10.1007/s00062-013-0250-x. PMID: 24005482.
13. Uluc K., Baskan O., Yildirim K.A. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: a genetically proven case with distinct MRI findings. *J Neurol Sci* 2008;273:118–22. DOI: 10.1016/j.jns.2008.06.002. PMID: 18619624.
14. Bonnefond L., Fender A., Rudinger-Thirion J. et al. Toward the full set of human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases: characterization of AspRS and TyrRS. *Biochemistry* 2005;44(480):5–16. DOI: 10.1021/bi047527z. PMID: 15779907.
15. Biesscker L.G., Green R.C. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014;370(25):2418–25. DOI: 10.1056/NEJMra1312543. PMID: 25229935.
16. Мороз А.А., Нужный Е.П., Селиверстов Ю.А. и др. Редкая форма энцефалопатии, ассоциированная с геном *DARS2*. *Неврологический журнал* 2018;23(2):71–7. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77. [Moroz A.A., Nuzhnyj E.P., Seliverstov Yu.A. et al. A rare form of enceph gene associated blades *DARS2*. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological journal* 2018;23(2):71–7. (In Russ.)].
17. Мороз А.А. Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБНУ Научный центр неврологии, 2018. [Moroz A.A. Hereditary diseases of the nervous system in adults associated with pathology of the white matter of the brain: dis. ... cand. med. sciences. Moscow: FGBNU Scientific Center of Neurology, 2018. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.И. Карпова: постановка задачи, написание текста рукописи, окончательное утверждение текста;
 А.Ф. Василенко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 Д.Г. Короткова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 И.В. Кочетков: проведение и интерпретация результатов нейровизуализации;
 М.В. Шестакова: получение клинических данных для анализа;
 Г.В. Буянова: организация и интерпретация результатов генетического обследования;
 З.З. Зарипова: получение клинических данных для анализа, поиск и обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.I. Karpova: statement of the problem, writing the text of the manuscript, final approval of the text;
 A.F. Vasilenko: development of article design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 D.G. Korotkova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 I.V. Kochetkov: conducting and interpreting the results of neuroimaging;
 M.V. Shestakova: obtaining clinical data for analysis;
 G.V. Buyanova: organization and interpretation of genetic examination results;
 Z.Z. Zaripova: obtaining clinical data for analysis, search and review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Карпова/M.I. Karpova: <https://0000-0002-7653-3677>
 А.Ф. Василенко/A.F. Vasilenko: <https://0000-0001-5799-7233>
 Д.Г. Короткова/D.G. Korotkova: <https://0000-0002-0875-1963>
 И.В. Кочетков/I.V. Kochetkov: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9777>
 М.В. Шестакова/M.V. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-8955-1604>
 Г.В. Буянова/G.V. Buyanova: <https://0000-0002-9572-4647>
 З.З. Зарипова/Z.Z. Zaripova: <https://0000-0001-8419-9026>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.