

Москвина Е.Ю.<sup>1</sup>, Дмитриев А.В.<sup>2</sup>, Волкова Л.И.<sup>1</sup>

УДК 616.832-07

DOI 10.25694/URMJ.2018.11.23

## Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата (клинический случай)

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Екатеринбург, 2 – ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

Moskvina E.Yu., Dmitriev A.V., Volkova L.I.

### Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (clinical case)

#### Резюме

Впервые описанная в 2003 году Van der Кнаар и соавт. лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии (LBSL) является наследственной патологией с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающей в результате мутации гена DARS2, кодирующего митохондриальную аспартил тРНК-синтетазу. Заболевание входит в группу орфанных заболеваний, установленных Министерством здравоохранения Российской Федерации. Преимущественно поражает детей и подростков, характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией со спастическим парапарезом, преимущественно нижних конечностей, и утратой глубокой чувствительности. Диагноз подтверждается выполнением МРТ головного мозга и генетического тестирования. Лечение данного заболевания в настоящее время не разработано.

**Ключевые слова:** LBSL, ген DARS2, митохондриальная аспартил тРНК-трансфераза

#### Summary

Firstly described by Van Berge et al. in 2003, leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) is an autosomal recessive inherited leukoencephalopathy caused by compound heterozygous mutations in the DARS2 gene, which codes the mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase. The disease is included in a list of rare diseases that have been established by The Ministry of Health. LBSL mainly affects children and juvenile patients with a slow progressive cerebellar ataxia with spastic paraparesis and proprioceptive loss. The diagnosis of LBSL can be made with confidence in persons with characteristic abnormalities observed on brain and spinal cord MRI and genetic test. The treatment of LBSL doesn't exist.

**Keywords:** LBSL, DARS2 gene, mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase

#### Введение

Van der Кнаар и соавт. в 2003 году выделили новую патологию под названием LBSL-лейкоэнцефалопатия, впервые описав характерные для этого заболевания клинические и МРТ-признаки на основании 8 случаев, а в 2007 году G.C.Sherer и соавт. определили мутацию в гене DARS2, ответственную за развитие данной патологии. В последующем, Van Berge и соавт. в 2014 году представили один из наиболее полноценных обзоров, посвященных LBSL-лейкоэнцефалопатии, на основании клинического наблюдения за 66 пациентами [1]. Несмотря на повышенный интерес к данному заболеванию, к настоящему времени остается много нерешенных вопросов относительно его патогенеза и лечения.

Известно, что заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и в большинстве случаев вызывается двумя гетерозиготными мутациями в разных положениях нуклеотидной последовательности гена DARS2 (1q25.1). В 95% случаев выявляются мутации в интроне 2 (сплайсинговые мутации), среди которых наиболее распространена с.228-21\_-20delTTinsC, а также сплайсинговые мутации в интроне 5 с.492+2 T>C и миссенс-мутация экзона 5 с.455 G>T [1, 2]. В результате нарушения работы гена снижается концентрация фермента аспартил тРНК-синтетазы, ответственного за присоединение аспарагиновой кислоты к соответствующей ей молекуле митохондриальной тРНК.

LBSL преимущественно дебютирует в детском воз-

расте (от 2-х до 6 лет), однако, не ограничивается данным периодом. Первые симптомы могут возникать в неонатальном, подростковом или взрослом возрастах. Так, согласно исследованию Van Berge и соавт. в 2014 г., в 12% случаев (общее количество пациентов равнялось 66) первые симптомы лейкоцистрофии проявлялись у пациентов старше 18 лет. Поэтому как педиатрам, так и взрослым неврологам необходимо помнить о данном заболевании. Авторами также была установлена обратная корреляция между возрастом дебюта и тяжестью клинических проявлений. Так, при появлении клинических признаков в неонатальном периоде, заболевание характеризовалось быстрым прогрессированием и летальным исходом, в отличие от группы взрослых пациентов.

Основными признаками клинической картины LBSL-лейкоэнцефалопатии являются [1]:

- мозжечковая атаксия;
- повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, преимущественно в нижних конечностях;
- снижение вибрационной чувствительности и мышечно-суставного чувства (за счет поражения задних канатиков спинного мозга).

В 5-29% случаев у пациентов могут наблюдаться когнитивные нарушения, эпилепсия, дизартрия [3].

Для подтверждения диагноза необходимо выполнение МРТ головного мозга и определение мутации в гене DARS2.

LBSL-лейкоэнцефалопатия отличается от других видов лейкоцистрофий характерным паттерном на МРТ головного мозга [1, 4, 5, 6]. Основные МРТ-признаки на T2-взвешенных изображениях: двусторонний и симметричный гиперинтенсивный сигнал от белого вещества головного мозга с сохранением субкортикальных U-образных волокон, гиперинтенсивный сигнал от задней ножки внутренней капсулы, мозжечка, задних канатиков и латерального кортико-спинального тракта продолговатого мозга или спинного мозга.

В 2012 г. Steenweg M.E. и соавт. [5] предложили диагностические критерии LBSL-лейкоэнцефалопатии. Для установления диагноза необходимо выполнение всех основных и не менее одного дополнительного критериев.

Основные критерии:

Гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях, гипоинтенсивный – на T1-взвешенных изображениях в следующих зонах:

1. Белое вещество полушарий головного мозга с сохранностью или незначительном поражении U-образных волокон;
2. Задние канатики и латеральный кортико-спинальный тракт спинного мозга;
3. Пирамиды и/или перекрест медиальных петель продолговатого мозга.

Дополнительные критерии:

Изменение МР-сигнала в следующих областях:

1. Валик мозолистого тела;
2. Задняя ножка внутренней капсулы;
3. Верхняя и нижняя мозжечковые ножки;
4. Ядра и пути тройничного нерва;

5. Передний спинно-мозжечковый тракт в продолговатом мозге;

6. Белое вещество мозжечка.

При этом надо помнить, что увеличение содержания лактата в пораженном белом веществе при МР-спектроскопии встречается не у всех пациентов [1], и этот признак не является основным в подтверждении диагноза. Поэтому, если у пациента выполняются МРТ-критерии, но отсутствует увеличение лактата в белом веществе при МР-спектроскопии, это не исключает диагноз LBSL. Однако, если наблюдается обратная картина, то это свидетельствует о наличии у пациента митохондриальной лейкоэнцефалопатии, но не обязательно LBSL.

Достоверно диагноз можно поставить только после генетического тестирования при выявлении мутации гена DARS2.

Стандартизированные схемы терапии LBSL-лейкоэнцефалопатии в настоящее время не разработаны.

### Клиническое наблюдение

Больная А., 27 лет, 13.02.2017 поступила в неврологическое отделение Свердловской областной клинической больницы №1 с жалобами: онемение в ногах и кистях рук, головокружение, пошатывание и неустойчивость при ходьбе, «дрожание» головы, снижение зрения на оба глаза (больше слева), нечеткость речи.

Из анамнеза заболевания: В 2013 г. после родов стала отмечать постепенное снижение зрения, неустойчивость при ходьбе, слабость в ногах (преимущественно проксимально). 04.10.2017 г. – на фоне физического переутомления развилось несистемное головокружение, чувство нехватки воздуха, выраженная слабость в ногах с последующим развитием синкопального состояния. Через 10 минут – полное восстановление уровня сознания, при этом стато-координаторные нарушения, легкая слабость в ногах сохранялись. В связи с этим скорой медицинской помощью доставлена в приемное отделение ЦРБ, где была осмотрена неврологом, отоларингологом. С диагнозом «гайморит» рекомендовано наблюдение у терапевта по месту жительства. Пациентка самостоятельно прошла МРТ головного мозга (27.12.2017): картина мультифокального поражения головного мозга токсического, дисметаболического, дегенеративного характера. После данного исследования неврологом по месту жительства с диагнозом «рассеянный склероз» направляется на госпитализацию в неврологическое отделение по месту жительства. С 28.12. по 15.01.2018 г. – курс гормональной терапии (дексаметазон по схеме с 64-4мг), без эффекта. Через неделю после выписки присоединилось постоянное онемение в кистях и нижних конечностях, усилилась выраженность головокружения. Самостоятельно приняла бетагистин, парацетам, без эффекта. 13.02.2018г – госпитализация в неврологическое отделение СОКБ №1 для уточнения диагноза.

В неврологическом статусе: менингеальных знаков нет. Черепные нервы без патологии. Гиперестезия дистальных отделов верхних и нижних конечностей, снижение вибрационной чувствительности: в кистях – до 10с,

стопах – 0. Проксимальный парапарез нижних конечностей до 4,0 б. Повышение мышечного тонуса по пирамидному типу в нижних конечностях. Мелкоамплитудный тремор головы. При выполнении пальце-носовой пробы – легкая интенционное дрожание с двух сторон, коленно-пяточной пробы – атаксия с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива. Сухожильные рефлексы с рук оживлены, с акцентом слева, с ног не вызываются. Патологические сгибательные (Россолимо) и разгибательные (Бабинского, Оппенгейма) рефлексы с двух сторон. Оценка когнитивных функций по Монреальской шкале: 16 из 30 (умеренная деменция).

При выполнении лабораторно-инструментальных методов исследования:

Общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма без изменений. Анализ на ENA, ANA – отрицательные. ИФА на сифилис, ВИЧ – отрицательные.

МРТ головного мозга (от 13.02.2018): диффузно-очаговая лейкоэнцефалопатия, МРТ-картина может соответствовать лейкодистрофии (LBSL-лейкоэнцефалопатии). Кортикальная мозговая атрофия 1 степени.

При генетическом тестировании выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.492+2 T>C в гетеро-

зиготном состоянии и с.228-21\_-20delTTinsC – в гетерозиготном состоянии.

## Заключение

Таким образом, учитывая клинические данные, соответствие МРТ-критериям и выявление двух мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене DARS2, можно сделать заключение о развитии у пациентки LBSL-лейкоэнцефалопатии. ■

*Москвина Екатерина Юрьевна – ассистент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург.*

*Дмитриев Алексей Владимирович – врач-невролог СОКБ№1, г. Екатеринбург, Волкова Лариса Ивановна*

*– д.м.н., заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург.*

*Волкова Лариса Ивановна – д.м.н., заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург.*

*Адрес для переписки: 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Тел. 8-912-24-50-311, e-mail: lar-volkova@mail.ru*

---

## Литература:

1. VanBerge 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.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата у детей. *Клиника нервных и психических болезней*, 2009; 9: 16-22.
3. *The Human Phenotype Ontology (2018). Available at: <https://hpo.jax.org/app/> (accessed 9 October 2018).*
4. 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. *Annals of neurology*. 2002; 53(2): 252-8.
5. Steenweg ME, van Berge L, van Berkel CG et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics*. 2012; 43(6): 332-8.
6. Kassem H., Wafaie A., Abdelfattah S., Farid T. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL): assessment of the involved white matter tracts by MRI. *European journal of radiology* 2014; 83(1): 191-6.