

Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидными включениями: первый российский случай, диагностированный методом таргетного NGS

Руденская Г.Е.¹, Иткис Ю.С.¹, Кашина Е.М.², Захарова Е.Ю.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»

² — Федеральное государственное бюджетное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ
rudenskaya@med-gen.ru

НДЛЭ-С — редкое позднее аутосомно-доминантное заболевание, связанное с геном *CSF1R*. Основным признаком — быстро прогрессирующая деменция, преимущественно лобная. Первый российский случай у больной 41 года, выявленный таргетным NGS, является примером диагностической информативности метода.

Ключевые слова: наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидными включениями, мутация гена *GSF1*, таргетное NGS, МРТ мозга

Общий признак наследственных лейкодистрофий (ЛД)/лейкоэнцефалопатий (ЛЭ) — дегенерация белого вещества головного и, при некоторых формах, — спинного мозга. «Сборная» группа ЛД/ЛЭ, объединяющая различные нейрометаболические и нейродегенеративные болезни, в последние годы значительно расширилась. Благодаря широкому внедрению магнитно-резонансной томографии (МРТ) и других методов нейровизуализации, а также бурному развитию ДНК-диагностики выделен ряд новых ЛД/ЛЭ, выяснена молекулярная основа форм, ранее описанных клинически. Весомый вклад в структуру ЛД/ЛЭ вносят случаи с началом в юношеском и взрослом возрасте. Это поздние фенотипы болезней с варьирующим возрастом начала (метахроматическая ЛД, болезнь Краббе, адренолейкодистрофия, ЛЭ с вовлечением ствола, спинного мозга и высоким уровнем лактата в ЦНС, болезнь Александра, ЛЭ с исчезающим белым веществом) и болезни, для которых позднее начало типично (ЦАДАСИЛ, церебросухожильный ксантоматоз, митохондриальная нейрожелудочно-кишечная энцефалопатия, ЛЭ с ретинопатией, наследственная диффузная ЛЭ со сфероидными включениями, болезнь полиглюкозано-липидоза, поликистозная липомембранозная ЛЭ и другие).

Хотя многие поздние ЛД/ЛЭ имеют специфичную МРТ-картину (некоторые выделены именно по особым МРТ-признакам) [1, 2], их клиническая диагностика сложна в связи с редкостью, фенотипическим разнообразием, атипичными случаями. Лишь единичные поздние формы диагностируются доступными биохимическими методами (адренолейкодистрофия, метахроматическая ЛД, болезнь Краббе), верификация остальных — молекулярно-генетическая. Ее возможности принципиально расширились с появлением секвенирования нового поколения NGS, особенно таргетного. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ» проводится ДНК-диагностика многих ЛД/ЛЭ.

В 2016 г. разработана и внедрена NGS-панель «ЛД/ЛЭ», включающая 58 генов. С ее использованием выявлен ряд редких форм: ЦАДАСИЛ, болезнь Александра, ЛЭ с исчезающим белым веществом, ЛЭ с субкортикальными кистами и наследственная диффузная ЛЭ со сфероидными включениями (НДЛЭ-С).

НДЛЭ-С (синоним: поздняя ЛЭ с аксональными сфероидными включениями и пигментацией глии; OMIM 221820) — редкая аутосомно-доминантная нейродегенерация, обусловленная мутациями гена рецептора колониеестимулирующего фактора макрофагов 1 *CSF1R* в локусе 5q. Типичные клинические признаки — начало на 4–5-м десятилетии (диапазон от конца 2-го до конца 8-го), когнитивные и личностные расстройства, позже — двигательные нарушения (спастичность, атаксия, паркинсонизм), быстрое прогрессирование с грубой деменцией (преимущественно лобной), тяжелой психоневрологической инвалидизацией и летальным исходом в течение нескольких лет. Основной МРТ-признак — поражение белого вещества: двусторонние лобные или лобно-теменные очаги в глубоких субкортикальных отделах и прилегающих перивентрикулярных областях, вначале «пятнистые», со временем приобретающие гомогенный характер; в зонах пораженного белого вещества развиваются атрофические изменения. Множественные сфероидные включения в аксонах мозга — морфологический маркер болезни, до появления ДНК-диагностики их обнаружение при биопсии мозга или аутопсии было единственным методом верификации, сейчас биопсию не проводят. Лечение НДЛЭ-С отсутствует.

В первой семье, описанной в 1985 г., были больные трое сибсов, последующие семейные случаи демонстрировали доминантное наследование. Со времени идентификации гена [3] появилось несколько десятков наблюдений, почти все выявлены методом NGS. Действительно, большой размер гена (22 экзона), разнообразие му-

таций (описано более 40, частых нет) и существование клинически сходных ЛЭ делают таргетное/или общеклиническое NGS диагностическим методом выбора. Болезнь встречается повсеместно и оказалась не столь редкой: 11–13% у больных с неуточненной поздней ЛД/ЛЭ [4, 5]. Приведенный случай — первый в России.

Больная Е. 41 г. обратилась по поводу снижения памяти, «рассеянности», трудностей выполнения привычной работы (дизайнер). Наследственность не отягощена, отец 68 лет, мать 69 лет, брат 33 лет, дети 22 и 14 лет здоровы. В 32 года оперирована по поводу туберкулемы легких, получала противотуберкулезную терапию; другой преморбидной патологии нет. Жалобы появились около 10 мес. назад, сразу была проведена МРТ мозга, выявившая множественные очаги демиелинизации в гиппокампе и перивентрикулярных областях без накопления контраста (рисунок). На фоне нарастающих расстройств обследована в клинике нервных болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова. По выписке: очаговых неврологических симптомов нет; умеренные когнитивные нарушения в виде снижения скорости реакции, невнимательности; эмоционально-личностные нарушения депрессивного характера; МРТ-картина без динамики; общее и иммунологическое исследование ликвора, вызванные потенциалы всех модальностей в норме; диагноз «*рассеянный склероз: обострение, клинически изолированный синдром*». Позже консультирована в НЦ неврологии: рассеянный склероз исключен, направлена в ФГБНУ «МГНЦ» с диагнозом: «*ЛД? Митохондриальная болезнь?*». Осмотр: больная пониженного питания, очаговых неврологических симптомов нет. Поведение спокойное, пассивное; считает, что трудности связаны только с работой, но, со слов близких, выражены в быту: не справляется с домашним хозяйством, стала «обидчивой», эмоционально лабильной. При беседе выявлены значительные когнитивно-мнестические расстройства: не может назвать возраст отца, говорит, что матери 50 лет (но верно указывает даты рождения детей и мужа), затрудняется назвать пальцы руки (большой — «толстый») и т.п. Не проявила интереса к обсуждению диагноза и обследования, в дальнейшем — к результатам. Обращало на себя внимание быстрое прогрессирование: лишь 5 месяцев назад когнитивные расстройства расценивались как негрубые.

Проводился дифференциальный диагноз среди поздних ЛД/ЛЭ с деменцией: ЦАДАСИЛ (без инсультов), НДЛЭ-С, ЛЭ с исчезающим белым веществом, болезнь Александра.

При NGS с панелью «ЛД/ЛЭ», в гене *CSF1R* найдена ранее описанная мутация p.Glu633Lys в состоянии гетерозиготности, что при соответствующем фенотипе позволило диагностировать НДЛЭ-С. Анализ ДНК родителей обнаружил мутацию у отца, о чем сообщено брату больной (у него при желании возможна ДНК-диагностика), но не родителям — по этическим соображениям; по той же причине мы не обследовали отца клинически.

Наличие мутации у отца может отражать неполную пенетрантность либо доклиническую стадию болезни. В литературе описаны и неполная пенетрантность, и очень позднее начало, и значительные внутрисемейные различия по возрасту манифестации [6–11].

Параллельно с ДНК-диагностикой больной проведено углубленное психологическое обследование в Лечебно-реабилитационном центре, позволившее оценить степень и структуру дефекта, вероятную топикку поражения мозга.

Протокол психологического обследования: больная контактна, недостаточно ориентирована в текущем времени. Историю заболевания излагает скудно, жалобы четко не формулирует, отрицает эпизоды растерянности в месте нахождения (со слов близких, имевшие место). Фон настроения снижен, инструкции понимает с затруднением, ошибки замечает, но к результату индифферентна, в обследовании не заинтересована.

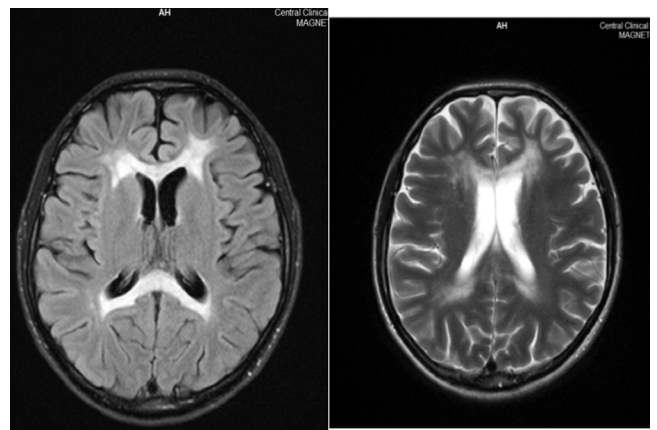
1. Программирование, регуляция и контроль собственной деятельности: способность самостоятельно построить программу действия и следовать ей значительно нарушена, но при дополнительной стимуляции больная может следовать программе действий, построенной совместно с психологом; контроль деятельности снижен; серийная деятельность («100–7») недоступна, отдельные счетные операции тоже выполняет с ошибками.

2. Оптико-конструктивная деятельность нарушена, есть трудности в сенсibilизированных пробах зрительного восприятия вторичного характера (псевдоагнозии), выполнение пробы «часы» грубо нарушено.

3. Мышление: уровень обобщения снижен, опирается на частные признаки, самостоятельное достижение категориального уровня обобщений недоступно.

4. Внимание: снижена концентрация внимания.

5. Память: рабочая память снижена умеренно; слухоречевая память снижена (из 10 слов непосредственно, с 1-й попытки воспроизводит 4, далее — 6, 7, 7, 6, отсроченно — недоступно). После гетерогенной интерференции самостоятельное воспроизведение недоступно, за-



МРТ больной Е. Диагноз: наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами. Очаговые изменения белого вещества.

поминание в условиях интерференции значительно нарушено. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций — 15 баллов.

Заключение: Выраженные когнитивные нарушения. На первый план в структуре дефекта выступает нарушение целенаправленного планирования и организации, сочетающееся с оптико-пространственными нарушениями, элементами предметной агнозии. Вероятный топический диагноз: снижение функционирования базальных лобных зон мозга, заднелобных, теменно-затылочных, с заинтересованностью как левого, так и частично правого полушарий.

Данные психологического обследования согласуются с типичными для НДЛЭ-С.

При консультации психиатра выявлена депрессия, также характерная для болезни. Больной рекомендованы оформление инвалидности, поддерживающее лечение, когнитивная тренировка. В семье проведено медико-генетическое консультирование.

Случай демонстрирует трудности клинической диагностики редких ЛД/ЛЭ и возможности современных методов ДНК-анализа.

Список литературы

1. Серков СВ, Пронин ИН, Корниенко ВН. Магнитно-резонансная томография в диагностике наследственных лейко-

энцефалопатий (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии. им. С.С.Корсакова 2012; 9(2):95-112.

2. Ahmed R, Murphy E, Davagnanam I et al. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:770-781.

3. Rademakers R, Baker M, Nicholson A et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, Nat Genet. 2012;44:200-205.

4. Guerreiro R, Kara E, Le Ber I et al. Genetic analysis of inherited leukodystrophies: genotype-phenotype correlations in the CSF1R gene. JAMA Neurol. 2013;70:875-882.

5. Sundal C, Wszolek Z. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100239/>

6. Karle K, Biskup S, Schule R et al. De novo mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS). Neurology. 2013;81:2039-2044.

7. 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: 328-333.

8. Swerdlow R, Miller B, Lopes M et al. Autosomal dominant subcortical gliosis presenting as frontotemporal dementia. Neurology 2009;72:260-267.

9. Foulds N, Pengelly R, Hammans S et al. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia caused by a novel R782G mutation in CSF1R. Sci Rep 2015;15:10042.

10. Robinson J, Suh E, Wood E et al. Common neuropathological features underlie distinct clinical presentations in three siblings with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids caused by CSF1R p.Arg782His. Acta Neuropathol Commun. 2015;3:42-47.

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS): first Russian case diagnosed by targeted NGS

Rudenskaya G.E.¹, Itkus Yu.S.¹, Kashina E.M.², Zakharova E.Yu.¹

¹ — FSBI «Research Centre for Medical Genetics», rudenskaya@med-gen.ru

² — Medical and Rehabilitation Centre, Health Ministry

HDLS is a rare late-onset dominant disorder produced by *CSF1R* mutations. Rapidly progressing frontal lobe dementia is a main feature. First Russian case in 41-year-old female diagnosed by targeted NGS is an example of method value.

Key words: hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, *CSF1* mutation, targeted NGS, brain MRI