

# Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России

Е.П. Нужный<sup>1</sup>, С.А. Ключников<sup>1</sup>, Ю.А. Селиверстов<sup>1</sup>, Т.Д. Крылова<sup>2</sup>, П.Г. Цыганкова<sup>2</sup>,  
Е.Ю. Захарова<sup>2</sup>, Д.С. Касаткин<sup>3</sup>, Н.Н. Спиринов<sup>3</sup>, Н.Ю. Абрамычева<sup>1</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

**Введение.** Митохондриальные атаксии — чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, к числу которых относится синдром SANDO (английский термин-акроним, означающий «сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия, офтальмопарез»). Синдром SANDO представляет собой один из характерных фенотипов, ассоциированных с мутациями в гене *POLG*.

**Цель исследования:** анализ клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований российской серии генетически подтвержденных случаев синдрома SANDO.

**Материалы и методы.** Обследованы 9 пациентов (4 мужчин и 5 женщин в возрасте  $33,4 \pm 11,3$  года) с синдромом SANDO и выявленными мутациями в гене *POLG*. Проведены клиническая оценка по шкалам SARA и ICARS (для атаксии) и MoCA (когнитивные функции), лабораторное исследование функции печени, электрокардиография, стимуляционная электромиография, МРТ головного мозга; 6 пациентам выполнена электроэнцефалография. Для ДНК-скрининга диагноза использовали МЛРА-анализ и оригинальную мультигенную NGS-панель.

**Результаты.** Средний возраст дебюта заболевания составил  $27,7 \pm 8,2$  года, при этом наблюдалась значительная вариабельность этого показателя (от 14 до 49 лет). Заболевание характеризовалось достаточно характерной клинической картиной, включавшей у всех пациентов сенситивную атаксию, полиневропатию, дизартрию и наружный офтальмопарез; медиана счета по шкале SARA составила  $13,5/40$  [11; 25] баллов, по шкале ICARS —  $39,5/100$  [33; 63] баллов, по шкале MoCA —  $22$  [20; 25] балла. У 2 пациентов зафиксированы признаки лобной дисфункции. При МРТ у большинства больных выявлены изменения белого вещества в области полушарий мозжечка, ствола мозга, таламусов и семиовальных центров, однако у 3 пациентов МРТ-патологии не обнаружено. Мутация *p.W748S* в гене *POLG* составила 83% мутантных аллелей, а выявленные у 2 пациентов патогенные мутации *p.L931R* и *p.L311P* являются новыми вариантами и не описаны в международных базах данных.

**Заключение.** Полученные нами данные позволяют считать, что истинная частота синдрома SANDO в популяции может быть выше, чем это предполагалось ранее. Поэтому осторожность в отношении данного заболевания должна сохраняться даже в отсутствие характерных нейровизуализационных изменений. Для своевременного выявления синдрома SANDO нами предложен соответствующий диагностический алгоритм, которого рекомендуется придерживаться при обследовании пациентов с атаксиями.

**Ключевые слова:** митохондриальные атаксии, синдром SANDO, ген *POLG*, клиническая картина, атаксия, генетическая диагностика.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: enuzhny@mail.ru. Нужный Е.П.

**Для цитирования:** Нужный Е.П., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Захарова Е.Ю., Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 5–13.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.1

## Sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis (SANDO syndrome): characteristics of a series of clinical observations in Russia

Yevgeny P. Nuzhnyy<sup>1</sup>, Sergey A. Klyushnikov<sup>1</sup>, Yuri A. Seliverstov<sup>1</sup>, Tatiana D. Krylova<sup>2</sup>, Polina G. Tsygankova<sup>2</sup>,  
Yekaterina Yu. Zakharova<sup>2</sup>, Dmitry S. Kasatkin<sup>3</sup>, Nikolai N. Spirin<sup>3</sup>, Natalia Yu. Abramycheva<sup>1</sup>, Sergey N. Illarioshkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia;  
<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

**Introduction.** Mitochondrial ataxias are an extremely heterogeneous group of diseases, which include the SANDO (an acronym stands for sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis) syndrome. SANDO syndrome is one of the characteristic phenotypes associated with mutations in the *POLG* gene. **Study objective.** To analyse the clinical picture and the results of clinical and laboratory tests in a Russian case series of genetically confirmed SANDO syndrome. **Materials and methods.** Nine patients (4 men and 5 women aged 33.4±11.3 years) with SANDO syndrome and identified mutations in the *POLG* gene were examined. A clinical evaluation using the SARA and ICARS (for ataxia) and MoCA (cognitive function) scales, laboratory study of liver function, electrocardiography, stimulation electromyography and brain MRI were performed; 6 patients underwent electroencephalography. MLPA analysis and the original multigene NGS panel were used for genetic screening.

**Results.** The average age of disease onset was 27.7±8.2 years, with significant variability (from 14 to 49 years). The disease was characterized by a rather typical clinical picture, which included sensory ataxia, polyneuropathy, dysarthria and external ophthalmoparesis in all patients; the median score was 13.5/40 [11; 25] points on the SARA scale, 39.5/100 [33; 63] points on the ICARS scale, and 22 [20; 25] points on the MoCA scale. Two patients showed signs of frontal lobe dysfunction. In most patients, MRI revealed changes in the white matter of the cerebellar hemispheres, brainstem, thalamus and semioval centres, but no pathology was detected on MRI in 3 patients. The p.W748S mutation in the *POLG* gene made up 83% of the mutant alleles, while the p.L931R and p.L311P pathogenic mutations found in 2 patients are new variants and have not been described in international databases.

**Conclusion.** Our findings suggest that the true frequency of SANDO syndrome in the population may be higher than previously thought. Therefore, a suspicion of this disease should be maintained even in the absence of characteristic changes on neuroimaging. For the timely detection of SANDO syndrome, we propose an appropriate diagnostic algorithm, which should be followed when examining patients with ataxia.

**Keywords:** mitochondrial ataxias, SANDO syndrome, *POLG* gene, clinical picture, ataxia, genetic testing.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: enuzhny@mail.ru. Nuzhny Ye.P.

**For citation:** Nuzhny Ye.P., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A., Krylova T.D., Tsygankova P.G., Zakharova Ye.Yu., Kasatkin D.S., Spirin N.N., Abramychева N.Yu., Illarioshkin S.N. [Sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis (SANDO syndrome): characteristics of a series of clinical observations in Russia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 5–13. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.1

## Введение

Митохондриальные атаксии — гетерогенная группа наследственных митохондриальных болезней (МБ), одним из ведущих проявлений которых является нарушение координации движений. МБ развиваются вследствие нарушения работы дыхательной цепи митохондрий и недостаточности окислительного фосфорилирования. Полипептиды, участвующие в этих процессах, кодируются как митохондриальной ДНК (мтДНК), так и ядерными генами. Первые патогенные мутации мтДНК, имеющие характерный «материнский» тип наследования, были описаны в 1988 г. [1]. Спустя десятилетие были открыты и ядерные гены, мутации в которых приводят к развитию аутосомно наследуемых МБ. Так, в 2001 г. группа американских исследователей описала у пациентов с прогрессирующим наружным офтальмопарезом первые мутации в гене *POLG*, кодирующем каталитическую субъединицу митохондриальной полимеразы гамма (*POLG-γ*) [2]. В течение последующих 10 лет список заболеваний, обусловленных мутациями в этом гене, стремительно увеличивался.

Ген *POLG* расположен на хромосоме 15q25 и включает в себя 23 экзона. К настоящему времени в этом гене описано более 150 различных мутаций [3], большинство из которых представляют собой миссенс-замены. Мутантная *POLG-γ* теряет сродство к нуклеотидам, что приводит к нарушению способности наращивать ДНК-цепь и исправлять ошибки репликации. Вследствие этого могут возникать множественные делеции мтДНК, а также сокращение ее копийности в пораженных тканях, что в конечном счете приводит к нарушению окислительного фосфорилирования [4].

Спектр фенотипов, ассоциированных с мутациями в гене *POLG*, чрезвычайно широк и характеризуется разнообразными неврологическими и экстраневральными проявлениями. При этом выделяют несколько основных частично перекрывающихся синдромов [5, 6]:

- 1) синдром Альперса, или Альперса—Гаттенлокера с дебютом в раннем детском возрасте, характеризующийся фармако-резистентной эпилепсией, печеночной недостаточностью, двигательными нарушениями, нарушением психомоторного развития и утратой уже приобретенных навыков;
- 2) детские миоцереброгепатопатии: дебют в течение первых 3 лет жизни в виде задержки психомоторного развития, миопатии, печеночной недостаточности;
- 3) миоклонус-эпилепсия с миопатией и сенситивной атаксией характеризуется началом в юношеском возрасте с развитием атаксии и последующим присоединением миопатии и эпилептических приступов при отсутствии наружного офтальмопареза;
- 4) аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные варианты прогрессирующего наружного офтальмопареза, которые нередко сопровождаются другими нарушениями, включая атаксию, дистальную миопатию, демиелинизирующую полиневропатию, паркинсонизм, гипогонадизм и пр.;
- 5) прогрессирующая атаксия с тремором мягкого неба может развиваться вследствие мутаций как в гене *POLG*, так и в генах *GFAP* и *SURF1*;
- 6) леводопачувствительный паркинсонизм с ранним началом;
- 7) митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия: несмотря на то, что чаще всего это состояние развивается вследствие мутаций в гене *TYMP*, описано также несколько *POLG*-ассоциированных случаев синдрома MNGIE;

8) заболевания, проявляющиеся атаксией и полиневропатией, куда входят митохондриальная рецессивная атаксия и сложный синдром «сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия, офтальмопарез» (синдром SANDO).

Кардиомиопатия и сахарный диабет не являются характерными для *POLG*-ассоциированных заболеваний, что отличает последние от большинства других форм митохондриальной патологии. Вместе с тем из анализа перечисленных фенотипов видно, что атаксия наблюдается во многих случаях носительства мутаций *POLG*, дебютирующих как в молодом, так и во взрослом возрасте. И хотя дифференциальная диагностика генетически обусловленных атаксий крайне сложна, в ряде случаев возможно заподозрить определенную генетическую форму болезни на этапе, предшествующем ДНК-диагностике. К таким заболеваниям относится и аутосомно-рецессивный синдром SANDO. Он характеризуется сочетанием сенситивной атаксии, полиневропатии, дизартрии и выраженных глазодвигательных нарушений (наружный офтальмопарез, птоз). Атаксия нередко является не только сенситивной, но может иметь и мозжечковый компонент. Постановка диагноза, ввиду редкости данной патологии, зачастую вызывает у клиницистов значительные трудности.

**Целью** нашего исследования стал анализ клинической картины и результатов клинико-лабораторных исследований серии из 9 случаев синдрома SANDO, выявленных в российской популяции.

## Материалы и методы

Нами обследованы 9 пациентов (4 мужчины и 5 женщин) с генетически подтвержденным синдромом SANDO в возрасте 20–61 года ( $33,4 \pm 11,3$  года), наблюдавшихся в Научном центре неврологии в 2012–2018 гг. Проведен подробный неврологический осмотр всех пациентов; у 6 пациентов степень выраженности атаксии оценивали по шкалам SARA (шкала для обследования и оценки атаксии) и ICARS (международная объединенная шкала оценки атаксии). Для скрининга на предмет когнитивных нарушений использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA). У всех пациентов были проведены лабораторное исследование функции печени (уровень аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание общего билирубина в плазме), электрокардиография (ЭКГ), электронейромиография (ЭНМГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с использованием стандартных импульсных последовательностей (T1, T2, T2-FLAIR, DWI), у 6 пациентов — дополнительно электроэнцефалография (ЭЭГ).

ДНК пациентов была выделена из периферической крови, взятой в пробирку с ЭДТА, набором «AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit» («Axygen») согласно протоколу производителя. Для определения 7 частей мутаций в гене *POLG* (p.W748S, p.G848S, p.T914P, p.A467T, p.L304R, p.L587R, p.G737R; транскрипт NM\_002693.2) использовали таргетную MLPA-панель. MLPA (Multiplex Ligase-dependent Probe Amplification — мультиплексная лигазная реакция зондов с амплификацией) является относительно дешевым и быстрым методом для обнаружения до 40 точечных мутаций в одной пробирке. Дизайн панели и анализ образцов ДНК проведен в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ.

Мутационный скрининг с использованием оригинальной NGS-панели (NGS — Next Generation Sequencing, секвенирование нового поколения) на платформе «Illumina MiSeq» [7] был выполнен у 3 пациентов. Данная панель направлена на секвенирование кодирующей области 300 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, в том числе 136 генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных атаксий. Все положительные находки подтвердились методом прямого секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе «Нанофор 05» («Синтол»).

## Результаты

Демографические, клинико-лабораторные и инструментальные данные обследованных пациентов представлены в таблице. Для синдрома SANDO положительный семейный анамнез выявлен только у пациента F. — аналогичная клиническая картина отмечена у его брата с 50 лет. Остальные случаи были спорадическими. Генетическое тестирование родителей обследованных пациентов не проводилось, в связи с чем невозможно в нашей выборке определить частоту мутаций *de novo* в гене *POLG*.

В исследуемой выборке заболевание характеризовалось широким диапазоном возраста дебюта (от 14 до 49 лет, средний возраст дебюта  $27,7 \pm 8,2$  года). Первыми симптомами были шаткость и неустойчивость при ходьбе (4 пациента), птоз век и глазодвигательные нарушения (3 пациента), дизартрия (2 пациента). На момент осмотра у всех пациентов наблюдался наружный офтальмопарез различной степени выраженности, при этом у 7 пациентов имел место птоз (пациенту А. была выполнена блефаропластика в дебюте заболевания).

Другими частыми симптомами были дизартрия (9 пациентов, у 1 пациента — с грубой дисфагией) и проявления полиневропатии: гипалгезия по полиневритическому типу (3 пациента), снижение вибрационной чувствительности (с уровня стоп — 4 пациента, с уровня колен — 3, с уровня передних верхних тазовых остей — 2), снижение суставно-мышечного чувства (у 8 пациентов в пальцах стоп, у 1 — в голеностопных суставах). У 3 пациентов (А., В. и Е.) с дебютом заболевания до 25 лет включительно выявлен высокий свод стоп. Периферические парезы легкой/умеренной степени отмечались у 3 пациентов: у 2 выявлено снижение силы в дистальных отделах ног, а у 1 — тетрапарез по дистальному типу с гипотрофиями мышц. При оценке мышечного тонуса у 7 пациентов была выявлена гипотония, у 2 — паратония в сочетании с рефлексом орального автоматизма. У 2 пациентов отмечались двигательные нарушения в виде негрубой дистонии в одной руке, легкого дистонического тремора головы и миоклоний в руках и ногах.

Атаксия у всех пациентов носила смешанный (сенситивный и мозжечковый) характер. Мозжечковая симптоматика была представлена характерным нистагмом (ротаторный при взгляде в стороны, вертикальный при взгляде вверх), нарушением саккадических и следящих движений глазных яблок, дисметрией и интенционным тремором при выполнении координаторных проб, дисдиадохокinezом, атаксической походкой (2 пациента передвигались с поддержкой). При оценке степени выраженности атаксии медиана счета по шкале SARA составила  $13,5/40$  [11; 25] баллов, а по шкале ICARS —  $39,5/100$  [33; 63] баллов. Медиана счета по шкале MoCA составила  $22$  [20; 25] балла, что с учетом функциональной сохранности повседневной активности пациентов соответствует легким когнитивным нарушениям.

**Демографические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели обследованных пациентов с синдромом SANDO**  
Demographic, clinical, laboratory data and other diagnostic findings in examined patients with SANDO syndrome

Показатель / Indicator	Пациент / Patient								
	A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	I.
<b>Клинико-демографические параметры / Clinical and demographic parameters</b>									
Пол / Gender	M / M	J / F	J / F	J / F	J / F	M / M	M / M	M / M	J / F
Возраст на момент осмотра, годы / Age at the time of examination, years	20	32	33	26	23	61	32	36	39
Возраст дебюта, годы / Age of onset, years	14	25	32	24	16	49	28	30	31
Первый симптом / First symptom	Птоз век / Ptosis	Дизартрия / Dysarthria	Шаткость / Unsteadiness	Шаткость / Unsteadiness	Птоз век / Ptosis	Птоз век / Ptosis	Дизартрия / Dysarthria	Шаткость / Unsteadiness	Шаткость / Unsteadiness
<b>Клиническая картина на момент осмотра / Clinical picture at the time of examination</b>									
Глазодвигательные нарушения / Oculomotor disturbances	++	++	+++	++	+++	++	++	++	++
Дизартрия / Dysarthria	+	++	+	+	+	+++	+	+	+
Парезы/ гипотрофии / Pareses/ hypotrophies	Нет/Нет / No/No	Нет/Нет / No/No	Стопы/Нет / Feet/No	Нет/Нет / No/No	Тетрапарез с гипотрофиями по дистальному типу / Tetraparesis with distal hypotrophy	Стопы/Нет / Feet/No	Нет/Нет / No/No	Нет/Нет / No/No	Нет/Нет / No/No
Мышечный тонус / Muscle tone	Паратония / Paratonia	Паратония / Paratonia	Снижен / Decreased	Снижен / Decreased	Паратония / Paratonia	Паратония / Paratonia	Снижен / Decreased	Снижен / Decreased	Снижен / Decreased
Поверхностная чувствительность / Superficial sensation	Норма / Normal	Норма / Normal	Гипестезия ниже колен / Hypaesthesia below the knees	Гипестезия ниже колен / Hypaesthesia below the knees	Гипестезия стоп / Hypaesthesia of the feet	Гипестезия кистей и стоп / Hypaesthesia of the hands and feet	Гипестезия стоп / Hypaesthesia of the feet	Норма / Normal	Норма / Normal
Снижение проприоцептивной чувствительности / Reduced proprioceptive sensation									
Снижение вибрационной чувствительности (с какого уровня) / Reduced vibration sensation (from what level)									
Дополнительные неврологические проявления / Additional neurological signs									
Рефлексы орального автоматизма / Frontal release signs	-	-	-	Дистония в руке, миоклонус в руках и ногах / Arm dystonia, arm and leg myoclonus	-	Грубая дисфагия, рефлексы орального автоматизма / Severe dysphagia, frontal release signs	Колени / Knees	Тазовые ости / Pelvic spines	Колени / Knees
Эпилептические миоклонические приступы / Epileptic myoclonic seizures									
Оценка по шкале SARA / SARA score	13	11	-	-	-	25	14	13	19
Оценка по шкале ICARS / ICARS score	35	34	-	-	-	63	42	38	41

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования / Results of laboratory and other diagnostic tests

Функция печени / Liver function	Повышение до 42 Ед/л / Elevated to 42 U/l	Повышение до 104 Ед/л / Elevated to 104 U/l	Повышение до 80 Ед/л / Elevated to 80 U/l	Норма / Normal	Норма / Normal
АЛТ в плазме / Plasma ALT	Повышение до 42 Ед/л / Elevated to 42 U/l	Повышение до 104 Ед/л / Elevated to 104 U/l	Повышение до 80 Ед/л / Elevated to 80 U/l	Норма / Normal	Норма / Normal
АСТ в плазме / Plasma AST	Повышение до 52 Ед/л / Elevated to 52 U/l	Повышение до 51 Ед/л / Elevated to 51 U/l	Повышение до 42 Ед/л / Elevated to 42 U/l	Норма / Normal	Норма / Normal
ЭКГ / ECG	Синусовая тахикардия / Sinus tachycardia	Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса / Left anterior branch block of the bundle of His	Синусовая тахикардия / Sinus tachycardia	Норма / Normal	Ускоренное атрио-вентрикулярное проведение / Accelerated atrioventricular conduction
ЗЭГ / EEG	Доминирование медленноволновой активности с билатерально-синхронной пароксизмальной активностью / Dominance of slow-wave activity with bilateral synchronous paroxysmal activity	Эпилептиформная активность в лобных отделах / Epileptiform activity in the frontal lobes	Доминирование медленноволновой активности с билатерально-синхронной пароксизмальной активностью / Dominance of slow-wave activity with bilateral synchronous paroxysmal activity	Норма / Normal	—
ЭНМГ / ENMG	Сенсорная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия / Sensory axonal demyelinating polyneuropathy	Сенсорная аксональная полиневропатия / Sensory axonal polyneuropathy			
МРТ головного мозга / Brain MRI	Симметричные изменения в белом веществе мозжечка, слабое расширение субаракноидальных пространств полушарий большого мозга / Symmetrical changes in the white matter of the cerebellar hemispheres, slight enlargement of the subarachnoid spaces in the cerebellar hemispheres	Симметричные изменения в белом веществе полушарий и нижних оливах, слабое расширение субаракноидальных пространств больших полушарий / Symmetrical changes in the white matter of the cerebellar hemispheres and inferior olivary nuclei, slight enlargement of the subarachnoid spaces of the cerebellar hemispheres	Симметричные изменения в белом веществе мозжечка, мосту мозга и среднем мозге, таламусах, диффузное повышение сигнала от семивальных центров, слабое расширение субаракноидальных пространств больших полушарий / Symmetrical changes in the white matter of the cerebellar hemispheres, the pons of the brain and the midbrain, thalami, confluent hyperintensities from the semioval centres	Симметричные изменения в белом веществе мозжечка, таламусах, диффузное повышение сигнала от семивальных центров, слабое расширение субаракноидальных пространств больших полушарий / Symmetrical changes in the white matter of the cerebellar hemispheres, the pons of the cerebellar matter of the cerebellar hemispheres, the pons of the brain and the thalami, confluent hyperintensities from the semioval centres, slight enlargement of the subarachnoid spaces of the cerebellar hemispheres	Симметричные изменения в белом веществе мозжечка, таламусах, диффузное повышение сигнала от семивальных центров, слабое расширение субаракноидальных пространств больших полушарий / Symmetrical changes in the white matter of the cerebellar hemispheres, the pons of the cerebellar matter of the cerebellar hemispheres, the pons of the brain and the thalami, confluent hyperintensities from the semioval centres, slight enlargement of the subarachnoid spaces of the cerebellar hemispheres
Генотип / Genotype	W748S/L931R	W748S/W748S	W748S/W748S	R579W/L311P	W748S/W748S

Примечание. Прочерк — данные отсутствуют.  
Note. Dash — no data available.

Повышение активности АЛТ и АСТ в плазме в 2–3 раза обнаружилось у 2 пациентов; у 2 других это повышение имело незначительный характер. Содержание общего билирубина в плазме у всех пациентов находилось в пределах референсных значений. Эти данные свидетельствуют о возможности субклинического поражения печени при синдроме SANDO, что характерно для ряда других заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *POLG*.

Учитывая данные о кардиальной патологии у некоторых пациентов с *POLG*-ассоциированными заболеваниями [8], в качестве скрининга всем пациентам выполнена ЭКГ в стандартных отведениях, что позволило выявить изменения у 5 человек: синусовая тахикардия (3 пациента), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (1 пациент), ускоренное атрио-вентрикулярное проведение (1 пациент).

Данные рутинной ЭЭГ с функциональными пробами (фотостимуляция и гипервентиляция) были доступны у 6 пациентов. В ЭЭГ-заключениях были описаны:

- нормальная ЭЭГ-картина (2 пациента);
- доминирование патологической медленноволновой активности с билатерально-синхронной пароксизмальной активностью без типичных эпилептиформных знаков (3 пациента);
- эпилептиформная активность в лобных отделах (1 пациент).



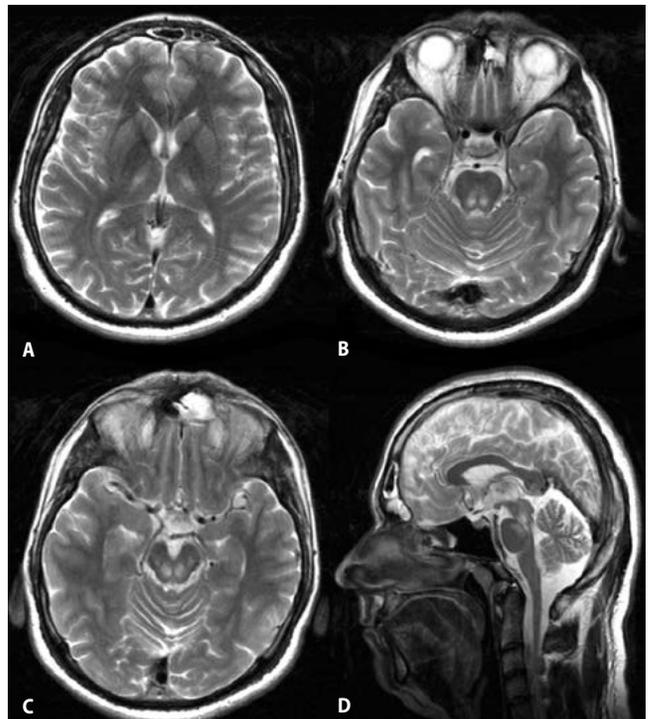
**Рис. 1. МРТ головного мозга пациентов С. (А) и D. (В, С).**  
А (аксиальный срез, T2-ВИ): определяются симметричные зоны повышенного МР-сигнала от белого вещества обоих полушарий мозжечка; В (центральный сагиттальный срез, T2-FLAIR); С (аксиальный срез, T2-ВИ): гиперинтенсивный МР-сигнал от передних отделов продолговатого мозга (нижние оливы)

**Fig. 1. Brain MRI of patients C (A) and D (B, C).**  
A (axial T2 image): bilateral symmetric hyperintensities involving white matter in cerebellar hemispheres; B (mid-sagittal T2-FLAIR image); C (axial T2 image): hyperintense MRI signal from the anterior medulla oblongata (inferior olivary nuclei)

У пациента G. с миоклоническими приступами, возникшими 1–2 раза в год после пробуждения, на ЭЭГ выявлены единичные заостренные потенциалы в левой задневисочной-теменнозатылочной области и диффузное замедление ритма. На фоне применения леветирацетама (500 мг/сут) приступы прекратились.

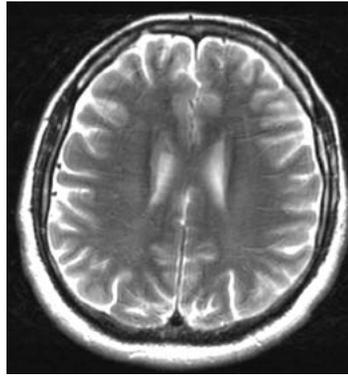
При ЭНМГ признаки сенсорной аксональной полиневропатии были выявлены у 8 пациентов, а сенсорной аксонально-демиелинизирующей — у 1, что полностью соответствует клинической картине, имевшей место у пациентов и описанной выше.

При проведении МРТ головного мозга у 6 пациентов обнаружены симметричные изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга в различных его отделах: в полушариях мозжечка (5 пациентов), нижних оливах (3 пациента; рис. 1), таламусах (3 пациента), мосте головного мозга и в среднем мозге (1 пациент; рис. 2). Измененный сигнал был гиперинтенсивным в режимах T2 и T2-FLAIR и гипоинтенсивным в режиме T1, что в литературе описано как типичные МР-признаки *POLG*-ассоциированных заболеваний [17]. Кроме того, у 2 пациентов выявлено диффузное повышение МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR от семиовальных центров (рис. 3), у 3 пациентов — слабое расширение ликворосодержащих пространств (преимущественно субарахноидальных пространств лобных долей), у 1 пациентки — при-



**Рис. 2. МРТ головного мозга пациента G.**  
А–С (аксиальные срезы, T2-ВИ): определяется симметричное повышение МР-сигнала от таламусов (А), покрывки верхней части моста (В) и дорсальных отделов среднего мозга (С). D (сагиттальный срез, T2-ВИ): очаг повышенного МР-сигнала в покрывке моста и дорсальных отделах среднего мозга

**Fig. 2. Brain MRI of patient G.**  
A–C (axial images, T2WI): bilateral symmetric hyperintensity from the thalami (A), upper part of the pontine tegmentum (B) and the dorsal midbrain (C). D (sagittal T2 image): hyperintense signal involving the pontine tegmentum and dorsal midbrain



**Рис. 3.** МРТ головного мозга пациента G. (аксиальный срез, T2-ВИ). Определяется диффузное симметричное повышение МР-сигнала от семиовальных центров

**Fig. 3.** Brain MRI of patient G. (axial T2 images). Bilateral confluent white matter hyperintensities in the centrum semiovale

знаки атрофии червя мозжечка. У 3 пациентов отклонений от нормы при проведении МРТ головного мозга не выявлено.

Молекулярно-генетический анализ выявил у всех пациентов носительство двух патогенных мутаций в гене *POLG*, при этом одна из частых мутаций — p.W748S встречалась у 8 пациентов (у 7 из них — в гомозиготном состоянии), составив 83% мутантных аллелей. Полное обозначение генотипов пациентов представлено в таблице. Методом массового параллельного секвенирования выявлена 1 пациентка с мутацией p.W748S в гомозиготном состоянии, а также 2 пациента с компаунд-гетерозиготным носительством мутаций в *POLG* (p.W748S/p.L931R и p.R579W/p.L311P).

## Обсуждение

Первое описание синдрома SANDO с характеристикой 4 пациентов было опубликовано R. Fadic с соавт. в 1997 г. [9]. Несмотря на то, что с момента описания синдрома SANDO прошло более 20 лет, работы, посвященные комплексному исследованию этого редкого заболевания, остаются немногочисленными. В России до настоящего времени опубликованы единичные наблюдения данной патологии [6, 10]. При этом основное внимание неврологов направлено на формы *POLG*-ассоциированных заболеваний с дебютом в детстве [11]. В настоящей статье представлена самая большая серия российских случаев синдрома SANDO у взрослых пациентов.

Обследованные нами пациенты до установления диагноза синдрома SANDO на предыдущих этапах дифференциально-диагностического процесса наблюдались у неврологов с различными диагнозами. При наличии птоза, глазодвигательных нарушений и дизартрии в ряде случаев возникало подозрение на миастению; очаговые изменения в головном мозге часто трактовались как проявления рассеянного склероза (при отсутствии признаков диссеминации во времени и пространстве). Выявленный при МРТ головного мозга симметричный гиперинтенсивный сигнал в стволе головного мозга и таламусах побуждал неврологов к исключению у большинства пациентов болезни Вильсона и токсической энцефалопатии. Сочетание мозжечковой атаксии и сенсорной полиневропатии во многих случаях требовало проведения дифференци-

ального диагноза между болезнью Фридрейха, витамин E-дефицитной атаксией и другими фридрейхоподобными фенотипами, а также приобретенными атаксиями (глутеновая, дефицит витамина B<sub>12</sub>).

Клиническая картина заболевания представленных нами пациентов является типичной для синдрома SANDO: у всех субъектов выявлены сенситивная атаксия, полиневропатия, дизартрия и наружный офтальмопарез. Дистония и миоклонус у двух обследованных нами больных также описаны у некоторых пациентов с мутациями в гене *POLG* [12]. Кроме того, интересно, что у 2 субъектов из нашей выборки в дополнение к классическим составляющим фенотипа обнаружены признаки дисфункции лобных долей в виде паратонии и рефлексов орального автоматизма (один из них — компаунд-гетерозиготный носитель новой мутации p.L931R). По результатам обследования по шкале MoCA у всех пациентов отмечались легкие когнитивные нарушения. Это также согласуется с данными литературы: в исследовании С. Schulte с соавт. [13] в группе из 6 пациентов у половины из них отмечались легкие когнитивные нарушения, а также аффективные расстройства (тревога, депрессия, фобии, эмоциональная лабильность).

Выявленные у наших пациентов изменения на ЭКГ являются неспецифичными. Вместе с тем, для SANDO, как и для любой другой митохондриальной болезни, в целом достаточно характерно вовлечение в патологический процесс миокарда как одной из наиболее энергозависимых тканей. Это поднимает вопрос целесообразности проведения углубленного кардиологического обследования (холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии и (или) МРТ сердца) у пациентов с синдромом SANDO.

Описанные у наших пациентов результаты рутинного ЭЭГ-обследования также согласуются с опубликованными данными по синдрому SANDO. Эпилептические приступы наблюдаются примерно у 1/3 больных, причем чаще они проявляются миоклоническими пароксизмами [14]. При ЭЭГ-мониторировании обнаруживают медленноволновую активность и острые спайки, чаще в затылочных долях [15]. По мере прогрессирования заболевания у части больных развиваются генерализованные тонико-клонические приступы, часто рефрактерные к проводимой терапии с высоким риском перехода в эпилептический статус. Необходимо помнить, что назначение препаратов вальпроевой кислоты пациентам с синдромом SANDO противопоказано ввиду ее гепатотоксичности и высокого риска развития тяжелой печеночной недостаточности [16].

При синдроме SANDO на МРТ-снимках головного мозга наиболее часто обнаруживаются симметричные зоны повышенного МР-сигнала на изображениях в режимах T2 и T2-FLAIR в таламусах, белом веществе мозжечка и нижних оливах без признаков накопления контрастного вещества и ограничения диффузии в режиме DWI; реже встречаются атрофические изменения мозжечка [17]. В серии наших клинических наблюдений у пациентов при МРТ головного мозга выявлялись не только перечисленные характерные изменения сигнальных характеристик в белом веществе полушарий мозжечка, нижних оливах, мосту головного мозга, таламусах и среднем мозге, но также диффузные изменения белого вещества в области семиовальных центров. Важно отметить, что у 3 пациентов не выявлено патологических изменений головного мозга

при проведении МРТ. Это необходимо учитывать, сохраняя диагностическую настороженность в отношении синдрома SANDO при наличии характерной клинической картины и отсутствии типичных нейровизуализационных изменений.

Выявленная у большинства обследованных нами пациентов мутация с.2243G>C (p.W748S) является самой частой среди всех *POLG*-ассоциированных фенотипов с манифестацией в детском и взрослом возрасте. Кроме того, в наших наблюдениях и по данным литературы отмечено, что гомозиготное состояние мутации чаще всего связано с более мягкими клиническими синдромами, проявляющимися во взрослом возрасте [18]. Обнаруженные у 2 обследованных пациентов нуклеотидные замены с.2792T>G (p.L931R) и с.932T>C (p.L311P) не описаны в зарубежных базах данных и публикациях, однако встречались в компаунд-гетерозиготном состоянии у 2 других российских пациентов с фенотипами синдрома Альперса и прогрессирующего наружного офтальмопареза [19]. Обе замены расположены в высококонсервативной области белка и являются патогенными по данным предсказательного алгоритма Polyphen 2.2.

В некоторых популяциях, например в Финляндии, частота носительства мутации с.2243G>C (p.W748S) в гене *POLG* составляет 1 на 125 человек [18]. В странах Восточной Европы частота гетерозиготного носительства доходит до 1–2%. Это следует учитывать при проведении ДНК-диагностики синдрома SANDO: в случае выявления одного частого мутантного аллеля следует провести полное исследование гена для исключения носительства более редких мутаций. Кроме того, стоит помнить, что в гене *POLG* описано большое количество и доминантных мутаций, сопровождаю-

щихся фенотипом прогрессирующего наружного офтальмопареза.

Согласно предлагаемому нами алгоритму, на первом этапе пациенту с сочетанием атаксии, сенсорной полиневропатии и наружного офтальмопареза целесообразен скрининг на частые мутации в гене *POLG* (в частности, исследование замены p.W748S). На втором этапе может потребоваться полное секвенирование гена *POLG*; это осуществимо на небольших таргетных панелях массового параллельного секвенирования, включающих и другие ядерные гены, мутации в которых могут приводить к развитию схожих с синдромом SANDO фенотипов. К таким генам, например, относятся *TWINK*, *POLG2*, *RRM2B*, *DGUOK*, *MGME1* и др. Они ответственны за целостность, репликацию и биогенез мтДНК. В случае отрицательного результата на этом этапе оправданным является поиск крупных делеций мтДНК в клетках крови и мочевого осадка методом ПЦР сверхдлинных фрагментов, а также полный анализ мтДНК методом MPS. Данные анализы предпочтительно провести перед исследованием всего экзона, т.к. они значительно менее затратны, а исследование мтДНК не входит в стандартные экзомные панели.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
*The authors declare that there is no conflict of interest.*

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00171.

**Financial support.** The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, research project No. 19-015-00171.

## Список литературы

- Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427–1430. PMID: 3201231.
- Van Goethem G., Dermaut B., Löfgren A. et al. Mutation of *POLG* is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001; 28: 211–212. DOI: 10.1038/90034. PMID: 11431686.
- База данных мутаций в гене митохондриальной полимеразы гамма. URL: <https://tools.niehs.nih.gov/polg>.
- Young M.J., Copeland W.C. Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2016; 38: 52–62. DOI: 10.1016/j.gde.2016.03.005. PMID: 27065468.
- Stumpf J.D., Saneto R.P., Copeland W.C. Clinical and molecular features of *POLG*-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a011395. DOI: 10.1101/cshperspect.a011395. PMID: 23545419.
- Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. *Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста*. М., 2018. 392 с.
- Абрамичева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Ключников С.А. и др. Оригинальная таргетная генетическая панель для диагностики нейродегенеративных заболеваний на основе секвенирования следующего поколения: первый опыт применения. *Современные технологии в медицине* 2016; 8(4): 185–190. DOI: 0.17691/stm2016.8.4.23
- Lasota J. Mitochondrial *POLG* mutation, mtDNA depletion, and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2007; 87: 316. PMID: 17486695.
- Fadic R., Russell J.A., Vedanarayanan V.V. et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 1997; 49: 239–245. PMID: 9222196.
- Ключников С.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. и др. Синдром SANDO — новая форма аутосомно-рецессивных атаксий. В сб.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. М., 2014: 330–331.
- Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Аbruкова А.В. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефалопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма. *Российский вестник педиатрии и перинатологии* 2012; 4: 54–61.

## References

- Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427–1430. PMID: 3201231.
- Van Goethem G., Dermaut B., Löfgren A. et al. Mutation of *POLG* is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001; 28: 211–212. DOI: 10.1038/90034. PMID: 11431686.
- Human DNA Polymerase Gamma Mutation Database. URL: <https://tools.niehs.nih.gov/polg>.
- Young M.J., Copeland W.C. Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2016; 38: 52–62. DOI: 10.1016/j.gde.2016.03.005. PMID: 27065468.
- Stumpf J.D., Saneto R.P., Copeland W.C. Clinical and molecular features of *POLG*-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a011395. DOI: 10.1101/cshperspect.a011395. PMID: 23545419.
- Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. [*Hereditary neurometabolic diseases of adolescence and adulthood*]. Moscow, 2018. 392 p. (In Russ.)
- Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Klyushnikov S.A. et al. [An original target genetic panel to diagnose neurodegenerative diseases on the basis of next-generation sequencing: first experience]. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 185–190. DOI: 0.17691/stm2016.8.4.23. (In Russ.)
- Lasota J. Mitochondrial *POLG* mutation, mtDNA depletion, and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2007; 87: 316. PMID: 17486695.
- Fadic R., Russell J.A., Vedanarayanan V.V. et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 1997; 49: 239–245. PMID: 9222196.
- Klyushnikov S.A., Krylova T.D., Tsygankova P.G. et al. [SANDO syndrome is a novel form of autosomal-recessive ataxia]. In: [*Proceedings of the III National Congress against Parkinson's Diseases and Movement Disorders*]. Moscow; 2014: 330–331. (In Russ.)
- Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Abruкова A.V. [Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by mutations in gamma polymerase gene]. *Rossiyskiy vestnik pediatrii i perinatologii* 2012; 4: 54–61. (In Russ.)
- Tranchant C., Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases.

12. Tranchant C., Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 524–529. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.07.003. PMID: 27476418.
13. Schulte C., Synofzik M., Gasser T. et al. Ataxia with ophthalmoplegia or sensory neuropathy is frequently caused by POLG mutations. *Neurology* 2009; 73: 898–900. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b78488. PMID: 19752458.
14. Hanisch F., Kornhuber M., Alston C.L. et al. SANDO syndrome in a cohort of 107 patients with CPEO and mitochondrial DNA deletions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 630–634. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306748. PMID: 25143630.
15. Janssen W., Quaegebeur A., Van Goethem G. et al. The spectrum of epilepsy caused by POLG mutations. *Acta Neurol Belg* 2016; 116: 17–25. DOI: 10.1007/s13760-015-0499-8. PMID: 26104464.
16. Hikmat O., Eichele T., Tzoulis C., Bindoff L.A. Understanding the epilepsy in POLG related disease. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E1845. DOI: 10.3390/ijms18091845. PMID: 28837072.
17. Henaio A.I., Pira S., Herrera D.A. et al. Characteristic brain MRI findings in ataxia-neuropathy spectrum related to POLG mutation. *Neuroradiol J* 2016; 29: 46–48. DOI: 10.1177/1971400915621324. PMID: 26755490.
18. Hakonen A.H., Heiskanen S., Juvonen V. et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 430–41. DOI: 10.1086/444548. PMID: 16080118.
19. Цыганкова П.Г. Молекулярно-генетическая характеристика болезней дыхательной цепи митохондрий у детей: дис. ... канд. биол. наук. М., 2012. 161 с.

Поступила 10.08.2018

Принята в печать 04.03.2019

Received 10.08.2018

Accepted 04.03.2019

**Информация об авторах:** Нужный Евгений Петрович — асп. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Клюшников Сергей Анатольевич — к.м.н., в.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Селиверстов Юрий Александрович — к.м.н., н.с. научно-координационного и образовательного отдела ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Крылова Татьяна Дмитриевна — н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;  
Цыганкова Полина Георгиевна — к.б.н., с.н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;  
Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;  
Касаткин Дмитрий Сергеевич — д.м.н., доц. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ЯГМУ, Ярославль, Россия;  
Спирин Николай Николаевич — д.м.н., зав. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ЯГМУ, Ярославль, Россия;  
Абрамычева Наталья Юрьевна — к.б.н., с.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Yevgeny P. Nuzhniy, PhD student, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Sergey A. Klyushnikov, PhD (Med.), leading researcher, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Yuri A. Seliverstov, PhD (Med.), researcher, Department of scientific coordination and education, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Tatiana D. Krylova, researcher, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; Polina G. Tsygankova, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

Yekaterina Yu. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

Dmitry S. Kasatkin, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurological diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

Nikolai N. Spirin, D. Sci. (Med.), Head of Department of neurological diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

Natalia Yu. Abramycheva, PhD (Biol.), senior researcher, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia