

Поздняя лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом

Г.Е. Руденская, Е.Ю.Захарова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом (ЛЭ-ИБВ) – одна из частых наследственных лейкоэнцефалопатий с характерной МРТ-картиной диффузного поражения белого вещества с кистозной дегенерацией. Болезнь связана с генами EIF2B1–5, кодирующими пять субъединиц фактора инициации трансляции EIF2B. Выделяют младенческую, детскую (самую частую) и позднюю формы. Поздняя ЛЭ-ИБВ составляет 15–20% всех случаев и отличается выраженным клиническим разнообразием. Помимо неврологических и когнитивных расстройств, для данного заболевания характерна яичниковая недостаточность. В обзоре представлены клинические и молекулярно-генетические аспекты поздней ЛЭ-ИБВ.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, поздняя форма, мутации генов EIF2B1–5, МРТ, клиническое разнообразие, яичниковая недостаточность.

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом (ЛЭ-ИБВ, от англ.: *Vanishing White Matter*, VWM) – аутосомно-рецессивная болезнь из группы лейкоэнцефалопатий (ЛЭ), выделенная в 1997 г. группой авторов во главе с голландской исследовательницей Марго ван дер Кнаап (М. van der Knaap) по клиническим и, как видно из названия, особенно по характерным МРТ-признакам [43].

Этиология и патогенез

В 2001–2002 гг. методом позиционного клонирования установлены вызывающие болезнь гены: EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 и EIF2B5, кодирующие субъединицы α , β , γ , δ и ϵ фактора инициации трансляции 2B EIF2B (*Eucaryotic Initiation Factor 2B*) [26, 45]. Роль белка EIF2B особенно велика при клеточных стрессах, в частности, вирусных инфекциях. Мутации указанных генов снижают активность EIF2B на 20–70%, тем самым подавляя синтез белка. Особенно страдают глиальные клетки – астроциты, олигодендроциты; причины избирательной уязвимости глии при мутациях EIF2B полностью не выяснены. Вклад пяти генов в структуру болезни неодинаков, основная доля приходится на мутации EIF2B5: 60–80% [8, 16, 36, 42, 47, 49]. Самая частая мутация гена EIF2B5 – p.Arg113His, обнаруживаемая в гомо- или гетерозиготном состоянии у 60–70% больных с этой генетической формой; она получила распространение в европейских популяциях в связи с «эффектом родоначальника», берущим начало из Голландии на рубеже XVIII–XIX вв. [26, 45]. Наличие преобладающей генетической формы и частой мутации облегчает практическую ДНК-диагностику болезни. Доля остальных генов в разных выборках колеблется: EIF2B1 – 2–12%, EIF2B2 – 15–18%, EIF2B3 – 4–7%, EIF2B4 – 4–17% [8, 14, 27, 30, 36, 42, 47]. Лишь в выборке 15 немецких семей мутации EIF2B5 были найдены всего у 27%, а преобладали мутации EIF2B4 (33%); возможно, отличие связано с небольшим размером группы [30]. Некоторые отличия имеет генетическая структура ЛЭ-ИБВ в азиатских популяциях: нет столь явного преобладания EIF2B5-связанной формы [29, 40, 50]. В китайской выборке больных детей форма, связанная с EIF2B3, составила 20% [50]. В 5 японских семьях найдены мутации 4 генов: EIF2B1, EIF2B2, EIF2B4 и EIF2B5 (в общей сложности 7 разных мутаций) [40].

Показано, что ЛЭ-ИБВ является одной из самых частых наследственных ЛЭ и имеет широкий клинический спектр – от врожденных раннелетальных до поздних, медленно прогрессирующих форм. Выяснилось, что к ЛЭ-ИБВ принадлежат следующие описанные ранее формы ЛЭ: а) детская атаксия с гипомиелинизацией ЦНС (*Childhood Ataxia with Central Nervous system Hypomyelination*, CACH) [37]; б) ЛЭ-кри (по названию индейской популяции Cree, где описали эту младенческую форму) [6]; в) овариолейкодистрофия, описанная у взрослых женщин [38]. При ЛЭ-кри обнаружили гомозиготность по мутации p.Arg195His в гене EIF2B5. В связи с выраженным клиническим разнообразием ряд авторов предпочитает термину «ЛЭ-ИБВ» более широкое обозначение «EIF2B-связанные болезни» или «EIF2B-связанная патология» [5, 7, 8, 14, 24].

Клинически выделяют младенческую, детскую и позднюю (взрослую) формы. Как при многих наследственных болезнях, тяжесть обратно пропорциональна возрасту манифестации симптомов.

Младенческая ЛЭ-ИБВ проявляется до года, чаще в первые месяцы, иногда бывает врожденной, характеризуется множественными неспецифичными неврологическими симптомами, в части случаев с сопутствующей патологией внутренних органов и зрения, тяжелым течением с быстрым летальным исходом.

«Классической» считается самая частая **детская форма**, именно она была описана первой. У детей с премоурно нормальным развитием в 2–6 лет появляются неврологические расстройства: атаксия, нетяжелая спастичность, умеренное снижение интеллекта; нередко эпилепсия, атрофия зрительных нервов. Продолжительность жизни после начала – 2–5 лет. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ верифицированы три случая детской формы: два с мутациями EIF2B5, один – EIF2B1.

Отличительной особенностью ЛЭ-ИБВ, особенно детской, является влияние различных стрессов (инфекций с фебрилитетом, травм головы, перегревания и т.д.). Эти и другие внешние факторы могут провоцировать как начало болезни, так и «обострения»: быстро развивающуюся энцефалопатию с резкой гипотонией, утратой навыков, общемозго-

выми симптомами вплоть до комы. Чаще такие состояния частично обратимы, но могут завершиться летально [1]. Острое начало и/или волнообразное течение, не характерные для большинства наследственных нейрометаболических и нейродегенеративных болезней, затрудняют клиническую диагностику. Причина роли стресса при ЛЭ-ИБВ до конца не выяснена. Вероятно, клеточный стресс дополнительно ингибирует EIF2B, активируя специфичные киназы, что вызывает фосфорилирование субъединиц EIF2B и снижает их активность [1, 24].

К *поздней ЛЭ-ИБВ* относят случаи с началом после 16 лет. В отдельных группах на ее долю приходится 13–15% в общей структуре болезни [24, 30]. L. Klingelhoef et al. [21], обобщив описание 283 молекулярно подтвержденных случаев ЛЭ-ИБВ, приводят более высокие показатели: начало во взрослом возрасте – 26%, в подростковом – 8%. Однако и эти цифры могут быть занижены, т.к. поздняя форма недоучитывается на практике и хуже выявляется [8]. Среди больных преобладают женщины. Поздняя ЛЭ-ИБВ течет легче и длительнее, чем детская, ее симптомы более разнообразны [2, 8, 9, 24, 32, 34, 46]. Эпизоды острой энцефалопатии, вызванные стрессом, не столь типичны, как при детской форме, но нередки [8, 22, 29, 31], к стрессовым факторам добавляются беременность и роды [25, 33]. Относительно больше выражены внутрисемейные различия [10, 11]. В отличие от детской формы, обычно дебютирующей мозжечково-пирамидными симптомами, спектр начальных проявлений поздней ЛЭ-ИБВ включает деменцию и эпилепсию [2, 31, 34, 46], а также психические расстройства – депрессию, психоз [11, 17]; описана гемиплегическая мигрень [35, 44], в т.ч. как начальное проявление [25]. Возможно бессимптомное течение [8, 46]. К поздней форме примыкают редкие случаи с ранним началом, но атипично длительным течением [21].

МРТ-картина ЛЭ-ИБВ весьма специфична. Основной признак – симметричное диффузное поражение белого вещества полушарий мозга (усиление МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR и снижение в режиме T1), чаще неомогенное (исчерченность), без вовлечения U-волокон, с «обрамлением» мозолистого тела, передней спайки и внутренней капсулы. По мере течения болезни развивается тяжелая кистозная дегенерация белого вещества, оно действительно постепенно «исчезает»: интенсивность сигнала в режиме FLAIR такая же, как от цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Часто атрофируются мозолистое тело и мозжечок. Белое вещество мозжечка и ствола сохранно либо поражено, но без кистозной дегенерации [1, 4, 8, 43, 44]. Таламус и базальные ганглии не страдают. Атрофия коры полушарий нехарактерна для детских форм, но описана при поздней форме [8, 24]. МРТ-картина позволяет с высокой вероятностью диагностировать ЛЭ-ИБВ, в т.ч. позднюю, на долабораторном этапе. Это подтвердило проведенное во Франции общенациональное исследование, в котором изучался вклад наследственных форм в структуру поздних ЛЭ и оценивалась диагностическая классификация ЛЭ по МРТ-признакам. Критериями включения в исследование были симметричное поражение белого вещества при МРТ и начало болезни позже 16 лет, исключались диагностированные случаи негенетических болезней. Выборка из 154 больных (60 мужчин, 94 женщины, средний возраст начала – 38,6 лет) была разделена на 3 группы: ЛЭ с сосудистыми изменениями, ЛЭ с кистозными изменениями и «чистая» ЛЭ; у всех пациентов провели ДНК- и/или биохимическую диагностику. В группе ЛЭ с кистозными измене-

ниями у 76% (13/17) диагностировали ЛЭ-ИБВ (3 мужчин, 14 женщин, средний возраст начала – 39 лет с разбросом 16–57 лет; 7 – гомозиготы по мутации p.Arg113His гена *EIF2B5*) [4]. Изменения при МР-спектроскопии неспецифичны: снижено содержание всех метаболитов [13, 25, 41]. В ЦСЖ нередко повышен уровень глицина [20, 22, 42, 44], но диагностического значения этот маркер не имеет.

Частый и специфичный признак поздней ЛЭ-ИБВ – сопутствующая *яичниковая недостаточность*, ставшая причиной термина «овариолейкодистрофия». Его ввели R. Schiffmann et al., описавшие 4 больных с необычным сочетанием яичниковой недостаточности и поражения белого вещества при МРТ [38], затем этот термин использовали и другие авторы [15, 28]. Яичниковая недостаточность может проявляться первичной или вторичной аменореей, дисменореей, бесплодием, ранней менопаузой. A. Fogli et al. описали овариолейкодистрофию у 8 больных из 7 семей. Диагноз яичниковой недостаточности был подтвержден повышенным содержанием в крови гонадотропина и сниженным – эстрогенов и прогестерона. У троих больных с первичной аменореей отмечались трудности учебы и нарушения тонкой моторики, с подросткового возраста медленно прогрессировали неврологические расстройства, в одном случае имел место быстрый когнитивный регресс по типу лобной деменции; у 5 женщин с нормальным менархе развилась вторичная аменорея, у одной – до неврологических симптомов, у 4 – на их фоне. Возраст начала неврологического регресса коррелировал с тяжестью дисфункции яичников. Изменения МРТ во всех случаях были типичными [15]. R. Biancheri et al. наблюдали 27-летнюю больную – гомозиготу по мутации p.Arg113His *EIF2B5*. Ей в 25 лет при обследовании по поводу яичниковой недостаточности с высоким уровнем пролактина была проведена МРТ головного мозга, неожиданно выявившая диффузную ЛЭ; спустя 2 года появились неврологические симптомы (спастический парез, дизартрия), МРТ-изменения выросли и приобрели кистозный характер [5]. Поскольку эндокринные симптомы могут быть первым и на протяжении лет единственным клиническим проявлением, при яичниковой недостаточности неясной природы целесообразно проведение нейровизуализации [5, 15, 46]. Существенное преобладание женщин среди больных с поздней ЛЭ-ИБВ отчасти может быть связано с лучшим клиническим выявлением из-за эндокринных расстройств, но, очевидно, имеет и биологическую основу. Межполовые различия плотности миеллина, обмена в олигодендроцитах и распада миелина могут играть роль в разной подверженности полов [24].

Подробное представление о поздней ЛЭ-ИБВ (или EIF2B-связанной патологии, по терминологии авторов) дает французская выборка, включившая вначале 16 больных [24], затем 24 больных из 22 семей [8]. Критериями отбора были наличие мутаций *EIF2B* и начало после 16 лет; один случай был клинически бессимптомным. У 20 больных (18 семей) найдены мутации гена *EIF2B5*, в т.ч. у 14 (58%) – мутация p.Arg113His, у двоих – мутации *EIF2B3* и у одному пациенту – мутации *EIF2B2* и *EIF2B5*. Одна семья была инбредной, два случая – семейными (по двое больных sibсов). В группе существенно преобладали женщины: 19 из 24. Средний возраст начала составил 30 лет, наибольший – 52 года у женщин и 62 года у мужчин, в четверти случаев болезнь началась после 40 лет. У части больных началу предшествовали нетяжелые травмы головы, роды. Первыми обычно были неврологические симптомы (атаксия и/или негрубая спастичность, реже когнитивные расстройства),

но в 3 случаях на протяжении 2–5 лет имелись изолированные психические нарушения: депрессия, шизофреноподобный синдром. В ходе болезни у большинства присоединилась эпилепсия, что коррелировало с более быстрым когнитивным регрессом и расстройствами поведения. Две женщины страдали первичной аменореей, одна – бесплодием, у нескольких наступила ранняя (до 35 лет) менопауза; корреляции между эндокринными нарушениями и тяжестью/длительностью неврологических расстройств не было. Из 22 живых на момент обследования больных у 80% была тяжелая двигательная инвалидизация, у 67% – снижение когнитивных функций. У трети больных отмечались ухудшения при стрессе, причем наличие фактора стресса ассоциировалось с тяжестью инвалидизации и когнитивных расстройств. За период наблюдения (2–35 лет, в среднем 11 лет) умерли две женщины. У больной с легким тетрапарезом и менопаузой с 27 лет в 33 года развился эпилептический припадок, затем – тяжелый эпилептический статус с летальным исходом. Другая больная страдала бесплодием, с 20 лет появились легкие изменения походки, с 33 лет – депрессия, в 35 лет вскоре после легкой травмы головы без потери сознания развилась глубокая кома с некупирующимся отеком мозга и летальным исходом через 8 месяцев. Последний случай, ранее описанный отдельно [10], интересен и в аспекте внутрисемейных различий: у старшей сестры с дисменореей, бесплодием и ранней менопаузой с 42 лет появилась атаксия, при обследовании в 46 лет имелись когнитивные и выраженные двигательные расстройства; найдена гомозиготность по частой мутации *EIF2B5* p.Arg113His, диагноз умершей сестры установлен ретроспективно с учетом имевшейся МРТ. Второе семейное наблюдение демонстрирует различия в возрасте начала (52 года у 55-летнего брата и 46 лет у 57-летней сестры) при сходном течении, характеризовавшемся двигательной инвалидизацией без когнитивных расстройств. Случай с изолированными изменениями МРТ за период наблюдения остался бессимптомным. При МРТ отмечены церебральная атрофия (92%), распространенная кистозная ЛЭ (83%), вовлечение мозолистого тела (92%) и мозжечка (37%). По сравнению с другими исследованиями эти работы [8, 24] показали более явные отличия МРТ-картины при позднем начале клинической симптоматики; ранее относительная сохранность белого вещества была описана лишь у больных 16 и 18 лет [15, 46].

Отдельные наблюдения, каждое из которых имеет те или иные особенности, иллюстрируют клинико-молекулярно-генетическое разнообразие поздней ЛЭ-ИБВ.

T. Matsukawa et al. описали трех японских больных из инбредных семей – гомозигот по ранее не описанным мутациям трех генов. У 53-летней женщины в начале 3-го десятилетия развились вторичная аменорея и катаракта, в начале 5-го десятилетия появились расстройства координации с эпизодом ухудшения после легкой травмы, с 50 лет – снижение памяти; найдена мутация p.Val85Glu в гене *EIF2B2* (второй случай поздней формы, связанной с этим геном). У 53-летнего мужчины в 50 лет появились неустойчивость при ходьбе, усиливавшаяся после легких травм, а также акалькулия; обнаружена мутация p.Asp270His в гене *EIF2B5*. У женщины 30 лет с вторичной аменореей с 28 лет, гемианопсией с 29 лет и парезом ноги после падения выявлена мутация p.Leu27Gln в гене *EIF2B3* (первый случай поздней формы с мутацией в этом гене) [29].

Второе наблюдение поздней ЛЭ-ИБВ с мутациями *EIF2B3*

принадлежит R. La Piana et al.: у женщины 29 лет из франкоканадской семьи на фоне 10-недельной беременности возник приступ мигрени с лихорадкой и острой энцефалопатией. С начала беременности отмечались эпизоды гемипарестезии, афазии, тошноты и рвоты. С 20 лет страдала гемиплегической мигренью и яичниковой недостаточностью (вторичная аменорея), проведенная в 21 год МРТ головного мозга выявила диффузную ЛЭ, но тогда диагноз не установили. На момент обращения была выражена энцефалопатия, затруднявшая неврологический осмотр. Когда общемозговые симптомы уменьшились, была выявлена негрубая атаксия. МРТ демонстрировала диффузное поражение белого вещества полушарий мозга и мозжечка и небольшие зоны кистозных изменений в области передних рогов (только в режиме FLAIR). При анализе ДНК выявлена компаунд-гетерозиготность по мутациям *EIF2B3* (p. Ala87Val и p.Arg91His). Несмотря на яичниковую недостаточность, беременность неожиданно наступила естественным путем, без гормонального лечения, т.е. сохранялась остаточная активность яичников [25]. В наблюдении L. Peter et al. беременность (с применением экстракорпорального оплодотворения) тоже спровоцировала неврологическое ухудшение, и лишь после этого диагностировали ЛЭ-ИБВ, хотя характерные изменения МРТ и яичниковая недостаточность были выявлены ранее [33]. У больной 66 лет с вторичной аменореей с 24 лет в 61 год появились прогрессирующие нарушения ходьбы, поведенческие и когнитивные расстройства; за несколько дней до обращения неврологическое состояние быстро ухудшилось; в неврологическом статусе отмечены спастический парапарез, атаксия, апраксия, парциальные нейропсихологические расстройства, при МРТ – симметричное поражение белого вещества полушарий, не затрагивающее U-волокна, кортикальная и субкортикальная атрофия, при анализе ДНК – гомозиготность по той же мутации p. Ala87Val в гене *EIF2B3* [18]. У 42-летней женщины нетяжелая картина медленно прогрессирующего мозжечкового синдрома диссоциировала с выраженными изменениями МРТ: диффузной ЛЭ с кистозной дегенерацией. Вначале диагностировали первично прогрессирующей рассеянный склероз, но диффузионно-взвешенная МРТ выявила отличия. При ДНК-диагностике обнаружена гомозиготность по мутации гена *EIF2B3*. Таким образом, ЛЭ-ИБВ нужно учитывать в дифференциальной диагностике предполагаемого рассеянного склероза с относительно нетяжелой клинической картиной и диффузным поражением белого вещества [19].

Из 5 наблюдений S. Shimada et al. были одно позднее и одно подростковое. Больная из инбредной семьи, гомозиготная по мутации p.Phe239Val в гене *EIF2B1*, заболела в 29 лет, в 61 год была глубоко инвалидизирована с практически полным отсутствием белого вещества при МРТ, но на протяжении десятилетий болезнь текла медленно. У братьев 22 и 19 лет, компаунд-гетерозигот по мутациям *EIF2B4*, болезнь началась в 13 лет с эпилепсии, у старшего на момент обследования имелась только легкая атаксия, у младшего в 16 лет после травмы развились гемипарез и продолжительный делирий [40]. У больной из инбредной японской семьи, гомозиготы по мутации p. Thr182Met гена *EIF2B5*, после автомобильной аварии в 40 лет появились медленно прогрессирующие интеллектуально-мнестические и психические расстройства, к 52 годам имелись явная деменция, спастический парапарез и характерная МРТ-картина диффузной ЛЭ с кистозной дегенерацией, особенно лобных долей; авторы подчеркивают, что ведущими симптомами поздней формы могут быть пресенильная деменция

и психические расстройства [31]. В другой японской семье у 59-летней больной без яичниковой недостаточности с 56 лет медленно прогрессировали спастический парапарез и негрубые когнитивные расстройства, МРТ-картина была типичной; при анализе ДНК найдена компаунд-гетерозиготность по мутациям *EIF2B4* [20]. Это второй, после французского описания, случай поздней формы, связанной с геном *EIF2B4*, причем с еще более поздним началом. Представляет интерес наблюдение L. Klingelhoef et al. — раннее по возрасту начала, но примыкающее к поздним формам по длительному и относительно нетяжелому течению. У больной с 2 лет возникали повторные периоды опсоклонуса-миоклонуса, провоцируемые фебрилитетом, в 17 лет после кишечной инфекции развились шизоаффективные расстройства и депрессия с почти полным регрессом через несколько месяцев; при МРТ выявили ЛЭ, но диагноз не был установлен. На третьем десятилетии появилась прогрессирующая атаксия с падениями, в 32 года — дистония. В 34 года была диагностирована ЛЭ-ИБВ: гомозиготность по частой мутации p.Arg113His гена *EIF2B5*. При обследовании в 38 лет женщина передвигалась на кресле, нуждалась в уходе, но когнитивные расстройства были минимальными. Помимо атипично длительного течения, необычным является разнообразие симптомов, особенно двигательных расстройств [21].

Приведенные описания подтверждают, что клиническая картина ЛЭ-ИБВ варьирует индивидуально, но различий между формами, связанными с разными генами, нет.

Что касается связи определенных мутаций и фенотипов, то она является ограниченной. Так, частая мутация гена *EIF2B5* p.Arg113His особенно характерна для поздних форм [5, 8, 16, 46]. A. Fogli et al. обнаружили эту мутацию в гомоили компаунд-гетерозиготном состоянии в 3 наименее тяжелых случаях из 6 наблюдавшихся [16]. M. Van der Knaap et al. выявили гомозиготность по мутации p.Arg113His в 6 случаях, из которых только один был детским, 4 — с началом в старшем подростковом или взрослом возрасте, а один — бессимптомным в 30 лет [46]. Отмечено, что при гомозиготности по мутации p.Arg113His клиническая кар-

тина в среднем легче, чем при компаунд-гетерозиготности [49], т.е. мутация является относительно «нетяжелой». Такой же считают мутацию p.Glu213Gly гена *EIF2B2* [16], но оценить гено-фенотипическую взаимосвязь при нечастых мутациях сложно. Вместе с тем описаны разные фенотипы при одинаковых генотипах, хотя младенческие, детские и поздние случаи не сочетаются в одной семье: внутрисемейные различия укладываются в рамки одной формы.

P. Labauge et al. описали позднюю болезнь у матери и сына с характерной МРТ-картиной ЛЭ-ИБВ при отсутствии мутаций генов *EIF2B* и нормальной активности фактора *EIF2B*, назвав ее «аутосомно-доминантной ЛЭ-ИБВ» [23]. Однако первооткрыватели болезни M. Van der Knaap et al. возразили против этого названия и предложили обозначение «кистозная ЛЭ невыясненной природы», сохранив термин ЛЭ-ИБВ только для *EIF2B*-связанных форм [48]. Действительно, МРТ-картина распространенной ЛЭ с кистозной дегенерацией встречается не только при ЛЭ-ИБВ: при ДНК-диагностике в группах больных с МРТ-картиной, соответствующей ЛЭ-ИБВ, мутации генов *EIF2B* обнаруживаются далеко не во всех случаях [4, 40]. Вероятно, существуют еще не идентифицированные гены, мутации которых вызывают ЛЭ со сходной МРТ, в т.ч. у взрослых. Секвенирование нового поколения будет способствовать их обнаружению.

Дифференциальную диагностику поздней ЛЭ-ИБВ проводят с другими поздними наследственными ЛЭ, среди которых целый ряд выделен недавно [3, 12, 39], а также с рассеянным склерозом и другими ненаследственными демиелинизирующими болезнями. ЛЭ-ИБВ надо учитывать при яичниковой недостаточности неясной причины.

Специфичного **лечения** ЛЭ-ИБВ нет. Для профилактики обострений рекомендуют избегать перегреваний, травм головы, при фебрилитете назначают жаропонижающие средства [1]. Генетический риск для потомства больных не повышен, но яичниковая недостаточность может стать главной проблемой при медико-генетическом консультировании больных женщин по вопросу прогноза потомства.

Список литературы

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2012.
2. Agorastos A., Huber C. Vanishing white-matter disease: a case of severe adult onset with prolonged course under anticonvulsive therapy. J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci. 2012; 24: 24–25.
3. Ahmed R., Murphy E., Davagnanam I. et al. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014; 85: 770–781.
4. Ayrignac X., Carra-Dalliere C., Menjot de Champfleure N. et al. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. Brain. 2015; 138 (Pt 2): 284–292.
5. Biancheri R., Rossi A., Di Rocco M. et al. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: an adult onset case. Neurology. 2003; 61: 1818–1819.
6. Black D., Booth F., Watters G. et al. Leukoencephalopathy among native Indian infants in northern Quebec and Manitoba. Ann. Neurol. 1988; 24: 490–496.
7. Boespflug-Tanguy O., Labauge P., Fogli A., Vauurs-Barriere C. Genes involved in leukodystrophies: a glance at glial functions. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2008; 8: 217–229.
8. Carra-Dalliere C., Horzinski L., Ayrignac X. et al. Histoire naturelle des leukodystrophies avec mutation *EIF2B*: etude retrospective multicentrique de 24 cas adultes. Rev. Neurol. (Paris). 2011; 167: 802–811.
9. Damásio J., van der Lei H., van der Knaap M., Santos E. Late onset vanishing white matter disease presenting with learning difficulties. J. Neurol. Sci. 2012; 314: 169–170.
10. Damon-Perriere N., Menegon P., Olivier A. et al. Intra-familial phenotypic heterogeneity in adult onset vanishing white matter disease. Clin. Neurol. Neurosurg. 2008; 110: 1068–1071.
11. Denier C., Orgibet A., Roffi F. et al. Adult-onset vanishing white matter leukoencephalopathy presenting as psychosis. Neurology. 2007; 68: 1538–1539.
12. Di Donato I., Banchi S., Federico A., Dotti M. Adult-onset genetic leukoencephalopathies. Focus on the more recently defined forms. Curr. Mol. Med. 2014; Oct 10 [Epub ahead of print].

13. Dreha-Kulaczewski., Dechent P., Finsterbusch J. et al. Early reduction of total N-acetyl-aspartate-compounds in patients with classical vanishing white matter disease. A long-term follow-up MRS study. *Pediatr. Res.* 2008; 63: 444–449.
14. Fogli A., Boespflug-Tanguy O. The large spectrum of eIF2B-related diseases. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34 (Pt 1): 22–29.
15. Fogli A., Rodriguez D., Eymard-Pierre E. et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1544–1550.
16. Fogli A., Schiffmann R., Bertini E. et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology.* 2004; 62: 1509–1517.
17. Gallo A., Rocca M., Falini A. et al. Multiparametric MRI in a patient with adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology.* 2004; 62: 323–326.
18. Ghezzi L., Scarpini E., Rango M. et al. A 66-year-old patient with vanishing white matter disease due to the p.Ala87Val *EIF2B3* mutation. *Neurology.* 2012; 79: 2077–2078.
19. Herwerth M., Schwaiger B., Kreiser K. et al. Adult-onset vanishing white matter disease as differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: a case report. *Mult. Scler.* 2015; 21: 666–668.
20. Kanbayashi T., Saito F., Matsukawa T. et al. Adult-onset vanishing white matter disease with novel missense mutations in a subunit of translational regulator, EIF2B4. *Clin. Genet.* 2015; Jan 20 [Epub ahead of print].
21. Klingelhofer L., Misbahuddin A., Jawad T. et al. Vanishing white matter disease presenting as opsoclonus myoclonus syndrome in childhood – a case report and review of the literature. *Pediatr. Neurol.* 2014; 51: 157–164.
22. Koga S., Sekiguchi Y., Kanai K. et al. Case of adult onset vanishing white matter disease developed after minor head trauma. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012; 52: 561–566.
23. Labauge P., Fogli A., Castelnovo G. et al. Dominant form of vanishing white matter-like leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 634–639.
24. Labauge P., Horzinski L., Ayrignac X. et al. Natural history of adult-onset eIF2B related disorders: a multi-centric survey of 16 cases. *Brain.* 2009; 132: 2161–2169.
25. La Piana R., Vanderver A., van der Knaap M. et al. Adult-onset vanishing white matter disease due to a novel EIF2B3 mutation. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 765–768.
26. Leegwater P., Vermeulen G., Konst A. et al. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat. Genet.* 2001; 29: 383–388.
27. Maletkovic J., Schiffmann R., Gorospe J. et al. Genetic and clinical heterogeneity in eIF2B-related disorder. *J. Child Neurol.* 2008; 23: 205–215.
28. Mathis S., Scheper G., Baumann N. et al. The ovarioleukodystrophy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 1035–1037.
29. Matsukawa T., Wang X., Liu R. et al. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5. *Neurogenetics.* 2011; 12: 259–261.
30. Ohlenbusch A., Henneke M., Brockmann K. et al. Identification of ten novel mutations in patients with eIF2B-related disorders. *Hum. Mutat.* 2005; 25: 411.
31. Ohtake H., Shimohata T., Terajima K. et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5. *Neurology.* 2004; 62: 1601–1603.
32. Pato A., González L., Cimas H., Rodríguez-Constenla I. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a clinical case of adult onset. *Neurologia.* 2009; 24: 504–505.
33. Peter L., Niel F., Catenoix H. et al. Acute neurological deterioration in ovarioleukodystrophy related to EIF2B mutations: pregnancy with oocyte donation is a potentially precipitating factor. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 94–97.
34. Prass K., Bruck W., Schroder N. et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter presenting with dementia. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 665–668.
35. Ramaswamy V., Chan A., Kolski H. Vanishing white matter disease with periodic (paroxysmal) hemiparesis. *Pediatr. Neurol.* 2006; 35: 65–68.
36. Scali O., Di Perri C., Federico A. The spectrum of mutations for the diagnosis of vanishing white matter disease. *Neurol. Sci.* 2006; 27: 271–277.
37. Schiffmann R., Moller J., Trapp B. et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 331–340.
38. Schiffmann R., Tedeschi G., Kinkel R. et al. Leukodystrophy in patients with ovarian dysgenesis. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 654–661.
39. Sedel F., Tourbah A., Fontaine B. et al. Leukoencephalopathies associated with inborn errors of metabolism in adults. *J. Inher. Metab. Dis.* 2008; 31: 295–307.
40. Shimada S., Shimojima K., Sangu N. et al. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain Dev.* 2015; Apr 2 [Epub ahead of print].
41. Tedeschi G., Schiffmann R., Barton N. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology.* 1995; 45: 1526–1532.
42. Turón-Vinas E., Pineda M., Cusi V. et al. Vanishing white matter disease in a Spanish population. *Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2014; 6: 59–68.
43. Van der Knaap M., Barth P., Gabreels F. et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology.* 1997; 48: 845–855.
44. Van der Knaap M., Bugiani M., Boor I. et al. Vanishing white matter. In: Valle D. et al. (Eds). *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* NY, 2010.
45. Van der Knaap M., Leegwater P., Konst A. et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 264–270.
46. Van der Knaap M., Leegwater P., van Berkel C. et al. Arg113His mutation in eIF2Bepsilon as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology.* 2004; 62: 1598–1600.
47. Van der Knaap M., Pronk J., Scheper G. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 413–423.
48. Van der Knaap M., Scheper G. Non-eIF2B-related cystic leukoencephalopathy of unknown origin. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 724.
49. Van der Lei H., van Berkel C., van Wieringen W. et al. Genotype-phenotype correlation in vanishing white matter disease. *Neurology.* 2010; 75: 1555–1559.
50. Wu Y., Pan Y., Du L. et al. Identification of novel EIF2B mutations in Chinese patients with vanishing white matter disease. *J. Hum. Genet.* 2009; 54: 74–77.

Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter

G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova

Medical and Genetic Research Center, Moscow, Russian Federation, Moskvorech'e str. 1

Keywords: VWM, Leukoencephalopathy with vanishing white matter, adult-onset form, *EIF2B1–5* gene mutations, MRI, clinical variability, ovarian failure.

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (LE-VWM) is one of the most common hereditary leukoencephalopathies with characteristic MRI picture of diffuse white matter lesions with cystic degeneration. The disease is associated with *EIF2B1–5* genes, encoding five subunits of EIF2B translation initiation factor. There are infantile, children's

(the most frequent one), and adult-onset forms. Adult-onset LE-VWM accounts for 15–20% of all cases and is characterized by significant clinical variability. In addition to neurological and cognitive disorders, this disease is characterized by ovarian failure. The review presents the clinical and molecular genetic aspects of adult-onset LE-VWM.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна — вед. науч. сотр., докт. мед. наук. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru;

Захарова Е.Ю. — зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».