

# Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга и спинного мозга и повышенным лактатом при магнитно-резонансной спектроскопии (LBSL): клиническое наблюдение

А.Ю. Казанцев, Т.В. Матвеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

*Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга и спинного мозга и повышенным лактатом при магнитно-резонансной спектроскопии (LBSL) — редкая и малоизвестная форма наследственной лейкоэнцефалопатии, существенная часть которой, вероятно, скрывается под масками первично-прогрессирующих форм рассеянного склероза. В статье представлен клинический случай взрослой формы LBSL и обзор литературы по данному заболеванию, обсуждаются особенности поражения пирамидного синдрома при LBSL и рассеянном склерозе, представлены МРТ-критерии LBSL. Подчеркивается трудность дифференциальной диагностики с болезнью Краббе. Клиническое наблюдение подтверждает трудность диагноза LBSL и недостаточную осведомленность врачей о данном заболевании.*

**Ключевые слова:** лейкоэнцефалопатия; наследственная лейкоэнцефалопатия; LBSL; DARS2; нижний спастический парализ.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 420101, Россия, Казань, ул. Мавлютова, д. 2. ФГБОУ КГМУ. E-mail: engine90@bk.ru. Казанцев А.Ю.

**Для цитирования:** Казанцев А.Ю., Матвеева Т.В. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга и спинного мозга и повышенным лактатом при магнитно-резонансной спектроскопии (LBSL): клиническое наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 93–98.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.13

Поступила 13.06.2019 / Принята в печать 17.02.2020

## Leukoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and Lactate Elevation (LBSL) on Magnetic Resonance Spectroscopy: A Clinical Observation

Alexander Yu. Kazantsev, Tatiana V. Matveeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

*Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) on magnetic resonance spectroscopy is a rare and little-known form of hereditary leukoencephalopathy, a significant portion of which is probably obscured by the label of primary progressive multiple sclerosis. The article presents a clinical case of an adult form of LBSL and a review of the literature on this disease, discusses the particular pyramidal syndrome lesions in LBSL and multiple sclerosis, and presents the MRI criteria for LBSL. The difficulty in differential diagnosis with Krabbe disease is highlighted. Clinical observation confirms the difficulty of diagnosing LBSL and the lack of medical awareness about this disease.*

**Keywords:** leukoencephalopathy; hereditary leukoencephalopathy; LBSL; DARS2; spastic paraplegia of the lower limbs.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 420101, Russia, Kazan, Mavlyutov str., 2. Kazan State Medical University. E-mail: engine90@bk.ru. Kazantsev A. Yu.

**For citation:** Kazantsev A. Yu., Matveeva T. V. [Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) on magnetic resonance spectroscopy: a clinical observation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 93–98. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.13

Received 13.06.2019 / Accepted 17.02.2020

## Введение

Лейкоэнцефалопатия (ЛЭП) с преимущественным поражением ствола мозга и спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation, LBSL, OMIM #611105)<sup>1</sup> — редкая аутосомно-рецессивная форма наследственных ЛЭП, относящихся к группе митохондриальных заболеваний, обусловленных мутациями ядерного генома. Заболевание было впервые описано в 2002 г. M.S. Van der Кнаар и соавт. [1] как мягкая медленно прогрессирующая форма ЛЭП с преимущественным дебютом в ювенильном возрасте, характеризующаяся медленно прогрессирующей атаксией, спастичностью и дегенерацией задних столбов спинного мозга. Генетической основой заболевания является мутация в гене *DARS2*, расположенном в 1 хромосоме, локусе 1q25.1. *DARS2* кодирует фермент митохондриальную аспартил-тРНК-синтетазу, отвечающую за присоединение аспартата — одной из 20 аминокислот организма, к молекуле тРНК в процессе трансляции белка. У больных с LBSL активность митохондриальной аспартил-тРНК-синтетазы по сравнению со здоровыми лицами значительно снижена. Описаны различные типы мутаций гена *DARS2*: чаще всего миссенс-мутации, ведущие к нарушению сплайсинга, реже — нонсенс-мутации и делеции. Почти все пациенты являются компаунд-гетерозиготами (каждая из двух мутантных хромосом содержит разные мутации в *DARS2*) с самой частой мутацией 228-20\_–21delTTinsC во 2-м интроне, что ведет к вырезанию 3-го экзона, сдвигу рамки считывания и преждевременной остановке синтеза белка [2–4].

Особенностью LBSL является отсутствие характерной для митохондриальной патологии полисистемности поражения [2]. Это может быть объяснено, во-первых, разной чувствительностью клеток организма к мутации гена *DARS2*. Показано, что к нарушению сплайсинга в 3-м экзоне и синтезу дефектной митохондриальной аспартил-тРНК-синтетазы наиболее чувствительны именно нервные клетки. Во-вторых, данная мутация, как иногда бывает при мутациях сайтов сплайсинга, является «неполной», т.е. происходит определенный объем правильного включения 3-го экзона в мРНК с синтезом полноценного белка. Процент «здорового» белка выше в не «нервных» клеточных культурах. Двумя указанными выше особенностями объясняется чрезвычайная «ранимость» нервной ткани при LBSL, а также отсутствие характерной для митохондриальной патологии полисистемности поражения [2].

В связи с редкостью обсуждаемого заболевания точные данные о его распространенности отсутствуют. Встречаемость

LBSL менее, чем 1:1 000 000<sup>2</sup>. В финской популяции мутация гена *DARS2* обнаруживается с частотой 1:95 [5]. В России опубликован обзор детской формы LBSL на основании 31 клинического наблюдения [6] и взрослой формы LBSL на основании 10 наблюдений [7]. Большая частота встречаемости мутация гена *DARS2* в финской популяции позволяет предполагать, что LBSL в большинстве случаев остается недиагностированной и скрывается под маской других нозологий. Согласно отечественным данным, наиболее часто больным с LBSL выставляется диагноз «Рассеянный склероз» (РС) и назначается пульс-терапия кортикостероидами. Один пациент с ошибочным диагнозом РС длительное время получал ПИТРС [7].

Данные о среднем возрасте дебюта заболевания разнятся. Согласно крупнейшей зарубежной выборке ( $n = 66$  пациентов), средний возраст начала заболевания составляет 8 лет [7]; в российской выборке из 10 пациентов — 27 лет. Среди них был зафиксирован пациент с началом заболевания в 40 лет [7].

LBSL является мягкой формой ЛЭП — пациенты длительное время сохраняют способность к передвижению и имеют нормальный когнитивный статус. Замечено, что чем позже проявится заболевание, тем более мягко оно протекает [7, 8]. У многих пациентов продолжительность жизни, особенно при появлении первых признаков LBSL у лиц старше 18 лет, не отличается от таковой у представителей данного региона. Однако при дебюте заболевания в младенчестве процесс носит злокачественный характер и быстро приводит к смерти [8].

Клиническая картина LBSL включает пирамидный, мозжечковый, полинейропатический синдромы, когнитивные нарушения [8]. Пирамидный синдром, как правило, представлен нижним спастическим парализом. Описаны также эпилептические припадки, прогрессирующее снижение остроты зрения. Характерно поражение спинного мозга с преимущественной дегенерацией задних столбов и сенситивной атаксией.

Чаще всего болезнь дебютирует с мозжечковой атаксией. Диагноз LBSL устанавливается на основании клинической картины, данных МРТ-исследования и МР-спектроскопии [8]. Повышение уровня лактата, обнаруженное при МР-спектроскопии, является характерным, но не облигатным симптомом. Описаны случаи LBSL без повышения лактата [9]. Лактат может повышаться и при других митохондриальных заболеваниях, что снижает специфичность данного критерия.

МРТ-картина играет важнейшую роль в диагностике LBSL. Подобно некоторым ЛЭП, данное заболевание имеет

<sup>1</sup> В русскоязычной литературе также встречаются аббревиатуры ЛССЛ и ЛЭ-ССЛ, авторы данной статьи используют далее англоязычное название заболевания.

<sup>2</sup> Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement-high lactate syndrome. URL: <https://www.orpha.net>

характерную именно для данной патологии нейровизуализационную картину:

1) *большие МРТ-критерии LBSL* — наличие измененного сигнала от:

- белого вещества больших полушарий (лейкоареоз) с относительно сохранным субкортикальным белым веществом;
- задних столбов и/или латеральных кортикоспинальных трактов в спинном мозге;
- пирамид и/или перекреста пирамид в продолговатом мозге [10].

2) *поддерживающие МРТ-критерии LBSL* — наличие измененного сигнала от:

- валика мозолистого тела;
- задней ножки внутренней капсулы;
- верхней ножки мозжечка;
- нижней ножки мозжечка;
- интрапаренхимальной части тройничного нерва;
- мезенцефальной части тригеминального тракта;
- переднего спиноцереbellарного тракта в продолговатом мозге;
- белого вещества мозжечка.

Для постановки диагноза требуются все 3 больших и, как минимум, 1 поддерживающий МРТ-критерий.

Несмотря на МРТ-критерии, диагностика LBSL трудна, и диагноз нередко устанавливается только при проведении полноэкзомного секвенирования [11].

### Клинический случай

Пациентка А., 19 лет, обратилась с жалобами на «судороги» в ногах, которые сопровождаются сгибанием ног в коленных суставах, иногда падением, продолжаются 1–2 мин, затем пациентка встает и продолжает ходьбу. Проходит необходимые расстояния, но после того как пройдет 300–500 м, требуется непродолжительный отдых.

Родилась в срок от неблизкородственного брака с нормальным течением беременности и родов. Однако с 5-летнего возраста наблюдалась у детских неврологов с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС в форме двусторонней пирамидной недостаточности». Никакого дискомфорта до 12 лет пациентка не ощущала, в физическом развитии от сверстников не отставала, хорошо переносила физические нагрузки, успешно училась в общеобразовательной школе (а затем в институте), даже занималась танцами. От физкультуры в школе не освобождалась, но нормативы сдавала с трудом, результаты всегда были хуже по сравнению с результатами сверстников. С 12 лет стали беспокоить «судороги» в ногах, которые ничем не лимитировали больную. Появились неустойчивость и затруднения в движениях, связанных с необходимостью сохранять равновесие, в 13 лет заметила изменение походки. Ортопедом выявлено укорочение левой ноги на 1,5 см, чем в то время и объяснялась неустойчивость и неудачи при выполнении упражнений на занятиях физкультурой. В последующем стала испытывать затруднения при спуске с лестницы, появилась потребность в отдыхе при передвижениях на небольшие дистанции. С 17–18 лет пациентка стала отмечать легкую шаткость при ходьбе. В связи с наличием у пациентки деформации стоп по типу «фридрейховской стопы» была заподозрена атаксия Фридрейха, но поиск частых мутаций в гене *FXN* не обнаружил отклонений. Очаги у больной в белом веществе больших полушарий, стволе мозга и моз-

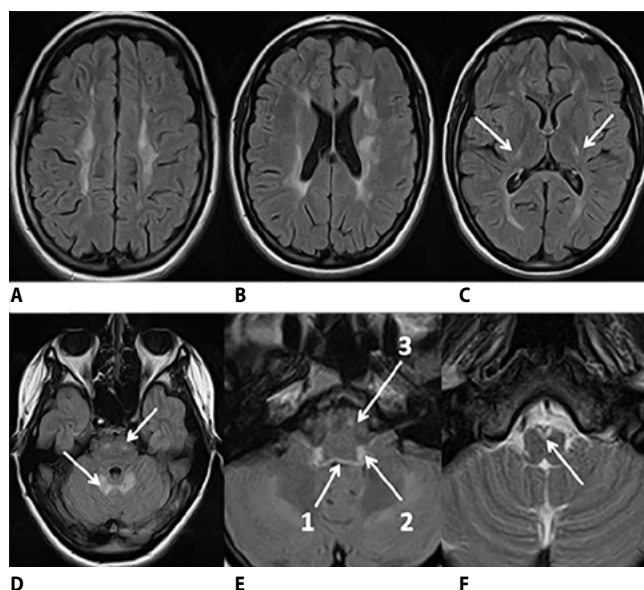


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки А. (2018 г.).

А, В — преимущественно симметричный лейкоареоз; С — измененный сигнал от задних бедер внутренней капсулы; D — измененный сигнал от ствола мозга и верхних ножек мозжечка; E — измененный сигнал от медиальной петли (1), интрапаренхимальной части тройничного нерва (2), пирамид моста мозга (3); F — измененный сигнал от пирамид продолговатого мозга

Fig. 1. Brain MRI of patient A. (2018).

A, B — predominantly symmetrical leukoaraiosis; C — abnormal signal from the posterior limbs of the internal capsule; D — abnormal signal from the brainstem and the superior cerebellar peduncles; E — abnormal signal from the medial loop (1), intraparenchymal part of the trigeminal nerve (2) and the pyramids of the cerebral pons (3); F — abnormal signal from the pyramids of the medulla oblongata

жечке на МРТ головного мозга послужили основанием для диагностики РС, с чем больная и была направлена к нам.

Пациентка редко болела ОРВИ, какими-либо хроническими заболеваниями не страдала. Пациентка и ее родители отрицали наличие генетических заболеваний в семье. Матери и отцу в момент осмотра было 45 и 48 лет соответственно, и они считали себя здоровыми.

Неврологический статус 2018 г.: высокий мандибулярный рефлекс, неубедительная гиперестезия с двух сторон по полиневритическому типу от коленных суставов. Мышечно-суставное чувство не нарушено. Объем движений в руках полный, темп выполнения обычный, сила в руках 5 баллов по всем мышечным группам. Объем движений в ногах: правую ногу поднимает над уровнем постели на 60°, левую — на 50°. Темп движений замедлен. Ретракция ахилловых сухожилий. Сила мышц по мышечным группам в ногах равномерно снижена и колеблется от 4,0 до 4,5 балла. Исключение составляют сгибатели голени справа и слева, сила которых 3 балла. Рефлексы с рук высокие, без четкой разницы сторон. Коленные — с поликинетическим оттенком, D=S. Ахилловы рефлексы с клонусом, D=S. Двусторонний рефлекс Бабинского. Походка спастико-паретическая. Неустойчива. При спуске с лестницы испытывает затруднения из-за невозможности разогнуть ногу, неустойчивость при этом усиливается, вынуждена придерживаться за перила. Тонус в руках слегка снижен. Тонус в разгибателях ног и приводящих мышцах повышен по пирамидному типу. Легкий интенционный тремор при выполнении пальце-носовой пробы S>D. Неубедительный дисдиадохокinez слева. Другие мозжеч-

ковые пробы (асинергия Бабинского, имитационные пробы, проба Шильдера, Стюарта–Холмса и др. — отрицательны). В позе Ромберга устойчива. Высокий свод стоп. Когнитивных нарушений у пациентки не отмечалось (успешно учится в высшем учебном заведении). МОСА-тест — 30 баллов.

На МРТ головного мозга (рис. 1) выявлен диффузный лейкоареоз, измененный сигнал от задних ножек внутренних капсул, пирамид продолговатого мозга, очаги в мозжечке. Все изменения имеют симметричный характер (рис. 1) и контраст не накапливают. По данным МРТ спинного мозга были выявлены признаки атрофии спинного мозга без очагового поражения (не представлено на рис. 1).

По результатам игольчатой миографии во всех исследованных мышцах нижних конечностей (передние большеберцовые мышцы, четырехглавая мышца бедра справа, икроножная мышца слева) потенциалы двигательных единиц изменены по нейрогенному типу. При стимуляционной миографии выявляются признаки аксонального изолированного поражения моторных волокон нижних конечностей без вовлечения сенсорных.

Таким образом, дебют заболевания у пациентки относится к подростковому возрасту; заболевание имеет медленно прогрессирующее течение; ядро клинической картины составляет нижний спастический парализ; имеет место сочетание пирамидной, мозжечковой и полиневритической симптоматики. Мозжечковая симптоматика выражена минимально, полиневритическая становится доказанной только при миографии.

Пирамидный синдром в нашем наблюдении необычен. В руках он представлен только повышением глубоких рефлексов без признаков нарушения двигательной функции; в ногах же она нарушена, и степень выраженности пирамидных знаков более яркая. Мышечная сила при проверке ее по мышечным группам в верхних и нижних конечностях значительно не различается. Исключением является сила в сгибателях голени, где с обеих сторон она равняется 3 баллам. Не определяется разницы в характеристике мышечной силы в правых и левых конечностях. Высокий мандибулярный рефлекс, характеристика мышечной силы в верхних и нижних конечностях, особенности двигательных нарушений, отсутствие нарушений функции тазовых органов свидетельствуют о системном, но не многоочаговом поражении пирамидного пути.

Незначительная разница в мышечной силе в верхних и нижних конечностях имеет двойное объяснение:

- 1) неравномерное распределение тонуса — он преобладает у пациентки в нижних конечностях и в сгибателях голени (пациентка ходит на полусогнутых ногах, испытывает затруднения при спуске с лестницы);
- 2) неравномерное страдание самого пирамидного пути. В пирамидных путях волокна для верхних и нижних конечностей идут раздельно, имеют различную протяженность (проводники для ног более длинные), и по аналогии с особенностью поражения двигательного пути при периферическом поражении проводники для ног могут страдать в большей степени. Избирательное снижение силы в разгибателях голени может быть объяснено преобладанием тонуса в сгибателях голени.

Свои падения больная объясняет «судорогами». При этом во время судорог больная не ощущает боли и напряжения

мышц. Они всегда возникают после того, как пациентка пройдет какое-то расстройство, и сопровождаются сгибанием ног в коленных суставах, но не спазмированием мышц, иногда падением. Описанная характеристика «судорог» не позволяет отнести их к крампи. Наличие у больной мозжечковой симптоматики, особенности пирамидного тонуса, для которого типично уменьшение напряжения при повторных ритмичных движениях, позволяют полагать, что «судороги» у больной являются проявлением снижения тонуса в мышцах во время двигательной нагрузки.

Дифференциальный диагноз LBSL сложен. Сочетание у больной нижнего спастического парализа с мозжечковой симптоматикой и лейкоареозом, прогрессивность течения сделали необходимым исключение осложненных форм наследственных спастических парализов со схожей клинической картиной: ARSACS (аутосомно-рецессивная спастическая атаксия Шарлевуа–Сагене), ARSAL (аутосомно-рецессивная спастическая атаксия с ЛЭП), AVED (атаксия с дефицитом витамина E). При всех вышеперечисленных заболеваниях мозжечковая симптоматика преобладает над пирамидной. У нашей пациентки, напротив, на первый план выступало поражение пирамидного пути, мозжечковая же симптоматика была минимальной.

Нейровизуализационная картина заставила провести дифференциальный диагноз с первично-прогрессирующей формой РС, а также с наследственными ЛЭП, в частности взрослой формой болезни Краббе (БК).

В пользу первично-прогрессирующей формы РС могли свидетельствовать такие признаки, как многоочаговый характер поражения нервной системы, наличие синдрома клинических диссоциаций, а также диссеминация очагов демиелинизации в пространстве по результатам МРТ. Клинически впечатление многоочаговости поражения у больной складывалось из разной степени поражения двигательного пути верхних и нижних конечностей. Казалось бы, высокий мандибулярный рефлекс, повышение рефлексов на руках свидетельствуют о церебральном уровне поражения; спинальный уровень представлен двигательными нарушениями в ногах. Однако приведенный выше анализ двигательных нарушений со всей очевидностью доказывает у больной системность, но не многоочаговость поражения двигательного пути. При многоочаговом поражении у больных РС снижение мышечной силы по мышечным группам отличается асимметричностью и неравномерностью поражения даже в пределах одной конечности: в одной группе мышц, например, в разгибателях голени, сила может быть равной 4 баллам, в сгибателях — 2 [12]. В нашем наблюдении показатели мышечной силы в разных мышечных группах отличаются симметричностью.

Выраженное повышение тонуса по пирамидному типу с формированием контрактур в суставах ног у больных РС обычно сочетается с грубым нижним парализом, резким ограничением двигательной функции. У пациентки же имеются признаки развивающейся контрактуры — ей не удается полностью разогнуть ногу в коленном суставе, ходит на полусогнутых ногах. В то же время двигательная функция ног сохранна (проходит с отдыхом любые расстояния).

При нижнем центральном парализе у больных РС повышение тонуса, как правило, касается разгибательной группы мышц, равномерно охватывая проксимальные и дистальные

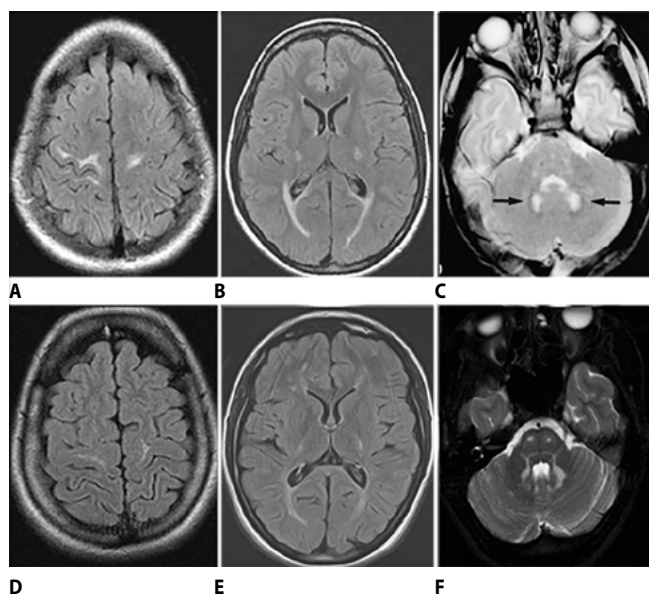


Рис. 2. МРТ при БК и LBSL.

A–C — БК на примере данных литературы [13, 14]; D–F — LBSL пациентки А

Fig. 2. MRI in Krabbe disease and LBSL.

A–C — Krabbe disease based on examples from the literature [14, 15]; D–F — LBSL in patient A

отделы. У нашей пациентки в большей степени страдает приводящая группа мышц и сгибатели голени.

Результаты МРТ в нашем наблюдении продемонстрировали распространение процесса в пространстве — очаги демиелинизации регистрировались и в больших полушариях, и инфратенториально в мозжечке и стволе. Однако имелись признаки, отличающие МРТ-картину больной от таковой больных РС: наличие измененных сигналов в заднем бедре внутренней капсулы и в стволе, свидетельствующие о поражении кортикоспинального пути; симметричное расположение очагов демиелинизации. Отсутствовало характерное для РС субкортикальное расположение очагов и очаги, накапливающие контраст. Перечисленное отличает МР-картину головного мозга больной от таковой больных РС. Не характерно для РС и вовлечение в процесс периферической нервной системы.

Наиболее сложной, на наш взгляд, является дифференциальная диагностика LBSL и взрослой формы БК (глобально-клеточная лейкоэнцефалопатия). Первоначально нашей пациентке выставлялся данный диагноз. БК в нашем наблюдении соответствовали как нейровизуализационные данные — симметричное расположение очагов демиелинизации в задних бедрах внутренней капсулы, стволе мозга, мозжечке (рис. 2); так и клиническо-анамнестические данные — сочетание нижнего спастического пареза, мозжечковой симптоматики и полинейропатии [15]. Эти

симптомы являются самыми частыми клиническими проявлениями БК. Однако поиск частых мутаций в гене *GALC* не выявил данной патологии. Помимо этого, в отличие от LBSL, для взрослой формы БК характерна большая полисистемность клинических проявлений — наличие атрофии зрительного нерва, когнитивные и тазовые нарушения, фасцикуляции языка [14, 15]. Перечисленное позволило исключить БК.

Начало заболевания в определенном возрасте, медленно прогрессирующее течение, системность поражения с вовлечением в процесс пирамидного, мозжечкового путей, периферической нервной системы, особенности двигательных нарушений, наличие у больной больших и поддерживающего МРТ-критериев LBSL позволили в нашем наблюдении остановиться на диагнозе LBSL. Диагноз подтвержден результатом генетического исследования — при проведении поиска частых мутаций в гене *DARS2* у пациентки обнаружена описанная ранее в международной базе гетерозиготная мутация в наиболее типичном локусе 228-20\_–21delTTinsC.

## Заключение

Представлено наблюдение больной с доказанным генетическим исследованием диагнозом LBSL. Трудности диагностики данной нозологии заключаются в редкости заболевания, недостаточной информированности специалистов об его клинических проявлениях. Необходимо накопление клинического опыта, выделение опорных пунктов для диагностики LBSL, определение круга болезней для проведения дифференциальной диагностики. Ориентирами для постановки диагноза LBSL являются дебют заболевания в определенном возрасте, прогрессивность течения с медленным нарастанием неврологического дефекта, ассоциированного с системным поражением пирамидной и мозжечковой структур. При оценке пирамидного синдрома необходимо учитывать большую подверженность к повреждению более длинных проводников пирамидного пути и неодинаковое распределение тонуса в мышечных группах. Именно это определяет более выраженные двигательные нарушения в нижних конечностях и создает впечатление о многоочаговом характере поражения двигательного пути.

На возможность системного поражения структуры может указывать и «необычность проявлений», что представлено в нашем наблюдении при анализе двигательных нарушений. В данном случае постулат «найди и объясни» неотъемлем. Окончательный диагноз LBSL ставится на выявлении мутации в гене *DARS2* с учетом больших и поддерживающих МРТ-критериев LBSL. Круг заболеваний, требующих дифференциального диагноза с LBSL, включает осложненные формы наследственных спастических парезов, наследственные ЛЭП, в частности взрослую форму БК. В практике невролога наиболее часто возникает необходимость дифференциальной диагностики LBSL и РС.

## Список литературы

1. Van der Knaap M.S., van der Voorn P., Barkhof F. et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol* 2002; 53: 252–258. DOI: 10.1002/ana.10456. PMID: 12557294.
2. Laura van Berge L., Dooves S., van Berkel C.G. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associat-

## References

1. Van der Knaap M.S., van der Voorn P., Barkhof F. et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol* 2002; 53: 252–258. DOI: 10.1002/ana.10456. PMID: 12557294.
2. Laura van Berge L., Dooves S., van Berkel C.G. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associat-



- ed with cell-type-dependent splicing of mtAspRS mRNA. *Biochem J* 2012; 441: 955–962. DOI: 10.1042/BJ20110795. PMID: 22023289.
3. Sauter C., Lorber B., Gaudry A. et al. Neurodegenerative disease-associated mutants of a human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase present individual molecular signatures. *Sci Rep* 2015; 5: 17332. DOI: 10.1038/srep17332. PMID: 26620921.
  4. Гузева В.И., Ефет Е.А., Николаева О.М. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия и неврология детского возраста* 2012; 1(13): 16–22.
  5. Isohanni P., Linnankivi T., Buzkova J. et al. DARS2 mutations in mitochondrial leukoencephalopathy and multiple sclerosis. *J Med Genet* 2010; 47: 66–70. DOI: 10.1136/jmg.2009.068221. PMID: 19592391.
  6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Банин А.В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Клиника нервных и психических заболеваний* 2009; 9: 16–22.
  7. Мороз А.А., Нужный Е.П., Селиверстов Ю.А. и др. Редкая форма лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с геном DARS2: российский опыт. *Неврологический журнал* 2018; 23(2): 71–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77>.
  8. van Berge L., Hamilton E.M.C., 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(Pt 4): 1019–1029. DOI: 10.1093/brain/awu026. PMID: 24566671.
  9. Petzold G.C., Bohner G., Klingebiel R. et al. Adult onset leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 889–891. DOI: 10.1136/jnnp.2005.079798. PMID: 16788018.
  10. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G.M. et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics* 2012; 43: 332–338. DOI: 10.1055/s-0032-1329395. PMID: 23065766.
  11. Lynch D.S., Rodrigues Brandão de Paiva A., Zhang W.J. et al. Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults. *Brain* 2017; 140: 1204–1211. DOI: 10.1093/brain/awx045. PMID: 28334938.
  12. Матвеева Т.В., Ибатуллин М.М., Хафизова И.Ф. Клинико-визуализационные особенности дифференциальной диагностики рассеянного склероза. М., 2013.
  13. Lan M.Y., Chang Y.Y., Yeh T.H. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) with a novel DARS2 mutation and isolated progressive spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 2017; 372: 229–231. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.058. PMID: 28017220.
  14. Jones B.V., Barron T.F., Towfighi J. Optic nerve enlargement in Krabbe's disease. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1228–1231. PMID: 10472976.
  15. Rabab Debs, Froissart R., Aubourg P. et al. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 859–868. DOI: 10.1007/s10545-012-9560-4. PMID: 23197103.

## Информация об авторах

Казанцев Александр Юрьевич — ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия  
Матвеева Татьяна Всеволодовна — д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

- ed with cell-type-dependent splicing of mtAspRS mRNA. *Biochem J* 2012; 441: 955–962. DOI: 10.1042/BJ20110795. PMID: 22023289.
3. Sauter C., Lorber B., Gaudry A. et al. Neurodegenerative disease-associated mutants of a human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase present individual molecular signatures. *Sci Rep* 2015; 5: 17332. DOI: 10.1038/srep17332. PMID: 26620921.
  4. Guzeva V.I., Efet E.A., Nikolaeva O.M. [Leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate with MR spectroscopy (clinical observation)]. *Neurokhirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta* 2012; 1(13): 16–22. (In Russ.)
  5. Isohanni P., Linnankivi T., Buzkova J. et al. DARS2 mutations in mitochondrial leukoencephalopathy and multiple sclerosis. *J Med Genet* 2010; 47: 66–70. DOI: 10.1136/jmg.2009.068221. PMID: 19592391.
  6. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Banin A.V. et al. [Clinical manifestations and molecular genetic diagnosis of leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate in children]. *Klinika nervnykh i psikhicheskikh zabolevaniy* 2009; 9: 16–22. (In Russ.)
  7. Moroz A.A., Nuzhny E.P., Seliverstov Yu.A. et al. [A rare form of leukoencephalopathy associated with the DARS2 gene: Russian experience]. *Nevrologicheskiy zhurnal* 2018; 23(2): 71–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77>. (In Russ.)
  8. van Berge L., Hamilton E.M.C., 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(Pt 4): 1019–1029. DOI: 10.1093/brain/awu026. PMID: 24566671.
  9. Petzold G.C., Bohner G., Klingebiel R. et al. Adult onset leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 889–891. DOI: 10.1136/jnnp.2005.079798. PMID: 16788018.
  10. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G.M. et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics* 2012; 43: 332–338. DOI: 10.1055/s-0032-1329395. PMID: 23065766.
  11. Lynch D.S., Rodrigues Brandão de Paiva A., Zhang W.J. et al. Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults. *Brain* 2017; 140: 1204–1211. DOI: 10.1093/brain/awx045. PMID: 28334938.
  12. Matveeva T.V., Ibatullin M.M., Khafizova I.F. [Clinical and visualization features of the differential diagnosis of multiple sclerosis]. Moscow, 2013. (In Russ.)
  13. Lan M.Y., Chang Y.Y., Yeh T.H. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) with a novel DARS2 mutation and isolated progressive spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 2017; 372: 229–231. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.058. PMID: 28017220.
  14. Jones B.V., Barron T.F., Towfighi J. Optic nerve enlargement in Krabbe's disease. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1228–1231. PMID: 10472976.
  15. Rabab Debs, Froissart R., Aubourg P. et al. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 859–868. DOI: 10.1007/s10545-012-9560-4. PMID: 23197103.

## Information about the authors

Alexander Yu. Kazantsev, assistant, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia  
Tatyana V. Matveeva, D. Sci. (Med.), prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia