

Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами: описание клинического случая

Е. С. Остапчук^{1,2}, О. П. Глинин¹, М. В. Малахов²

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² БУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами – генетически обусловленная мутация гена CSF1R с изменением белого вещества головного мозга. Основными исследованиями в постановке диагноза являются магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и генетическое исследование.

Описание клинического случая. Нами описан клинический случай наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами у женщины, подтвержденный генетическими исследованиями. Клиническая картина проявлялась когнитивными, аффективными, двигательными нарушениями, судорожным синдромом.

Заключение. Наследственные лейкоэнцефалопатии являются относительно редкими заболеваниями, понимание их патогенеза и клинической картины значительно расширило знания о нейродегенеративных заболеваниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лейкоэнцефалопатия, белое вещество головного мозга, нейродегенеративное заболевание.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (6.09.2024).

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids: description of a clinical case

E. S. Ostapchuk^{1,2}, O. P. Glinin¹, M. V. Malahov²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² The Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia

SUMMARY

Background. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids is a genetically determined mutation of the CSF1R gene with changes in the white matter of the brain. The main tests in making a diagnosis are magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and genetic testing.

Clinical Case Description. We have described a clinical case of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids in a woman, confirmed by genetic studies. The clinical picture was manifested by cognitive, affective, motor disorders, and convulsive syndrome.

Conclusion. Hereditary leukoencephalopathies are relatively rare diseases, understanding their pathogenesis and clinical picture has significantly expanded knowledge about neurodegenerative diseases

KEYWORDS: leukoencephalopathy, white matter of the brain, neurodegenerative disease.

CONFLICT OF INTEREST. This study was not supported by any external sources of funding.

Informed consent. The patient gave written voluntary informed consent for the publication of the clinical case description (09/06/2024).

Funding source. The study had no sponsorship.

Обоснование

Лейкоэнцефалопатия (ЛЭ) – обширная группа заболеваний, поражающих преимущественно белое вещество головного мозга. Первоначально этот термин введен применительно к патологоанатомическому анализу ткани головного мозга, но в настоящее время стал чаще использоваться при нейровизуализации, особенно при магнитно-резонансной томографии. Сочетание неврологических проявлений в этой группе заболеваний весьма разнообразно и включает в себя когнитивные нарушения, изменение поведения, проблемы со зрением и слухом, двигательные нарушения, изменение походки, симптомы центральных мотонейронов, судороги, изменения в вегетативной сфере. Вторичные лейкоэнцефалопатии могут возникать на фоне заболеваний,

поражающих белое вещество головного мозга, такие как инсульты, энцефалиты, опухоли, травмы, отравления. Частота вторичных лейкоэнцефалопатий значительно выше, чем генетически обусловленных. В настоящее время благодаря развитию молекулярно-генетических методов исследования выявляется все большее число именно генетических лейкоэнцефалопатий [1, 2].

Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами (НДЛС) является генетически обусловленной патологией головного мозга. В 1984 г. впервые описан семейный случай НДЛС в Западной Швеции. Главными морфологическими изменениями данной патологии являются дегенерация белого вещества с образованием нейроаксональных сфероидов и, как следствие,

уменьшение массы головного мозга [3]. В 2011 г. найдено генетическое обоснование данного заболевания в виде мутации в гене *CSF1R* в хромосомном локусе 5q32 в виде 24 экзонов [4, 5]. Наследование НДЛС является аутосомно-доминантным с неполной пенетрантностью. В настоящее время известно более 60 мутаций гена *CSF1R*, и часть мутаций ассоциирована с развитием карциномы молочной железы, анапластической крупноклеточной лимфомы, хронической миеломоноцитарной лейкемии [5, 6].

Патогенетически заболевание проявляется потерей миелиновой оболочки и разрушением аксонов, механизм которого недостаточно изучен. При НДЛС сфероидные включения в виде скопления нейрофиламентов и клеточных органелл находятся в аксонах центральной нервной системы. В микроглии происходит реактивация астроцитов, выявляется большое количество макрофагов, перенасыщенных липидами. Стенка капилляров утолщается из-за накопления коллагена [7, 8].

Распространенность НДЛС неизвестна. В Японии изучены 122 пациента с наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией со сфероидными со средним возрастом начала заболевания в 43 года, средним возрастом смерти в 53 года. Длительность НДЛС варьировала от 1 года до 29 лет, со средней длительностью заболевания 6,8 года. У женщин клинические проявления наблюдались раньше (в 40 лет) по сравнению с мужчинами (47 лет) [9].

Самым ранним проявлением заболевания считается психическая симптоматика, которая включает в себя тревожно-депрессивные и когнитивные нарушения, расстройства ориентировки в месте и во времени, элементы агрессии и ажитации. Медленное присоединение неврологической симптоматики в виде симптома паркинсонизма, атаксии, судорожного синдрома, нарушения ходьбы [10, 11].

Установка диагноза НДЛС основывается на данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в виде несимметричных с двух сторон поражений проводящих путей больших полушарий головного мозга и мозолистого тела. При прогрессировании заболевания лейкоареозные очаги генерализуются и сливаются, выявляется атрофия головного мозга [12]. При выполнении МРТ головного мозга в латентной стадии заболевания выявляются только небольшие очаговые изменения в перивентрикулярном пространстве, которые с течением времени становятся сливными и распространяются на подкорковые структуры с расширением желудочков и развитием атрофии коры (преимущественно лобной доли). Это наблюдение предполагает, что процесс в головном мозге начинается локально, а затем, по мере прогрессирования заболевания, распространяется более диффузно. В режиме DWI возможно выявить снижение диффузии в проводящих путях головного мозга, что может быть связано с цитотоксическим отеком в данной области. При томографии возможно обнаружение многочисленных мелких кальцификатов в пораженных тканях головного мозга [12].

Результаты клинических лабораторных исследований при НДЛС в пределах нормы [13]. У пациентов с подозрением на НДЛС проводится исключение болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, паркинсонизма, рассеянного склероза и заболевания мелких сосудов головного мозга [10].

Клинический пример

Женщина П., 48 лет, считает себя больной с июня 2023 г., когда впервые заметила трудности в подборе слов. Через месяц после начала болезни отметила нарушение глотания твердой и жидкой пищи, снижение памяти. Консультировалась неврологом по месту жительства, в августе 2023 г. выполнено МРТ головного мозга: незаращение прозрачной перегородки, сосудистые очаги в белом веществе, атрофические изменения преимущественно в теменных долях. Установлен диагноз: дегенеративное заболевание ЦНС. Прогрессирующий надъядерный паралич. Когнитивный дефицит. Дизартрия.

Осенью 2023 г. эпизод дезориентации в пространстве, не могла вернуться домой. 27.09.2023 консультирована неврологом, выставлен диагноз: хроническая ишемия мозга 2-й ст., субкомпенсация на фоне АГ. Последствия ишемического инсульта неизвестной давности (предположительно сентябрь 2022 г.), дизартрия, левосторонняя гемигипестезия.

Пациентка имеет высшее образование, беременностей не было (первичное бесплодие).

С 17.01.2024 по 25.01.2024 находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении ОКБ № 1. В неврологическом статусе – сглаженность носогубной складки слева, девиация языка влево, псевдобульбарный синдром, экстрапирамидный тонус в конечностях, высокие сухожильные рефлексы, патологический симптом Бабинского с двух сторон, постуральная неустойчивость, адиадохокinez слева, ахейрокинез. В отделении проведено МРТ головного мозга: лейкоэнцефалопатия с зонами перивентрикулярного глиоза и атрофии, компенсаторное расширение желудочков и наружных ликворных пространств, мелкие перивентрикулярные очаги ограничения диффузии. Выставлен диагноз: «Нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы неуточненное. Псевдобульбарный синдром. Синдром паркинсонизма с постуральной неустойчивостью. Тетрапирамидная недостаточность. Синдром выраженных когнитивных нарушений (MMSE 25 баллов, тест MoCA 13 баллов)». После выписки рекомендован прием препаратов Леводопа + Бенсеразид 200 мг + 50 мг по 1/2 таб. 2 раза в день, Холина альфосцерат 400 мг 3 раза в день на 3 месяца и Нафтидрофурил 100 мг 3 раза в день на 3 месяца. Рекомендовано пройти генетическое исследование на выявление наследственной лейкоэнцефалопатии.

В последующие 3 месяца после выписки симптоматика нарастала, возникали частые эпизоды дезориентации в пространстве, не могла сформулировать простые фразы, отвечала на вопросы не по теме, развитие генерализованного судорожного синдрома с частотой 1–2 раза в месяц.

С 02.04.2024 по 09.04.2024 повторно госпитализирована в неврологическое отделение ОКБ № 1. В неврологическом осмотре в динамике присоединилась двухсторонняя интенция при проведении координаторных проб, брадилалия и брадифрения. Проведено МРТ головного мозга 04.04.2024 – без динамики. Выставлен диагноз «Нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы неуточненное. Псевдобульбарный синдром. Синдром паркинсонизма с постуральной неустойчивостью. Тетрапирамидная недостаточность. Синдром выраженных когнитивных нарушений. Акатизия». Проведена смена терапии

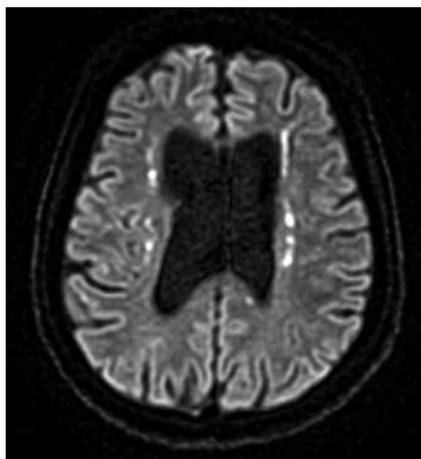


Рисунок. Многочисленные мелкие и неоднородные очаги ограничения диффузии паравентрикулярно в белом веществе

на вальпроевую кислоту 500 мг 2 раза в день и мемантин по 10 мг в сутки.

При генетическом тестировании подтверждена мутация гена *CSF1R*, что характерно для наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии со сфероидами I типа.

09.07.2024 при осмотре пациента в динамике в неврологическом статусе незначительная положительная динамика в виде отсутствия интенции при выполнении координаторных проб, устойчивости в позе Ромберга, снижение выраженности брадилалии. В психическом статусе: шкала MMSE – 16 баллов. Тест с 12 карточками – самостоятельно вспомнила 2 слова без подсказок и дополнительно 5 слов с подсказками. Предложено назвать слова на букву «Л» за 1 минуту – названо 3 слова. Нарушено понимание прочитанного текста. Также выявлена алексия, акалькулия, аграфия.

Обсуждение

Таким образом, наша пациентка имела клиническую картину лейкоэнцефалопатии со сфероидами в виде когнитивных нарушений, синдрома паркинсонизма и судорожного синдрома. Первыми проявлениями НДЛС были когнитивные расстройства и бульбарные нарушения, затем присоединились симптомы паркинсонизма и судороги. Начало заболевания зафиксировано в 47 лет, что согласуется с данными литературы [1, 2], где средний возраст начала составляет 43 года. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение и сопряжено с тяжелым неврологическим дефицитом с грубой инвалидизацией.

При лейкоэнцефалопатии со сфероидами деменция носит лобный характер и проявляется отсутствием критики, неадекватным поведением, нарушением внимания, снижением когнитивных функций, расторможенностью, нарушением личностных границ. В дебюте заболевания муж пациентки отметил нарушение сна и депрессивный фон настроения. Кроме лобной деменции у пациентки возникли расстройства высших корковых функций в виде элементов моторной афазии, аграфии, акалькулии.

Рутинные клинические, биохимические показатели, данные спинномозговой жидкости у пациентки не изменены.

Значительную роль в постановке диагноза лейкоэнцефалопатии со сфероидами имеет МРТ головного мозга. По данным томографии диагностическим признаком НДЛС является нарушение в белом веществе в виде гиперинтенсивности в режимах T2 и FLAIR, гипоинтенсивности в T1 (рис.). У пациентки с двух сторон в глубоких субкортикальных отделах лобно-теменной области и околобоковых желудочках головного мозга очаги сливного характера со вторичным расширением желудочковой системы и атрофией головного мозга. Учитывая, что пациентка имеет артериальную гипертензию, первоначально данные изменения на МРТ были расценены как проявления хронического нарушения мозгового кровообращения, что задержало постановку верного диагноза.

У пациентки исключались такие заболевания в рамках дифференциальной диагностики, как паркинсонизм, лобно-височная деменция, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, поздняя болезнь Александра, ЦАДАСИЛ, лейкодистрофия с вегетативными расстройствами, болезнь Крейтцфельда – Якоба.

Взрослая форма болезни Александра может начинаться во взрослом возрасте с двадцати до семидесяти лет с нарастающими нарушениями в пирамидных путях, мозжечке и стволе головного мозга. Болезнь Александра проявляется неуклонным прогрессированием неврологической симптоматики без явных когнитивных нарушений. Учитывая наличие когнитивной дисфункции, данная патология была исключена.

Патогенетического лечения в настоящее время не существует. Учитывая акинетико-ригидный синдром, пациентке назначался противопаркинсонический препарат, но без клинического эффекта.

Заключение

Таким образом, учитывая развитие генодиагностики и фармацевтической отрасли, исследование наследственных лейкоэнцефалопатий у взрослых имеет важное значение. Описанный нами клинический случай показывает сложность в дифференциальной диагностике при выявлении лейкоареозных очагов в головном мозге. Полиморфизм клинических проявлений лейкоэнцефалопатий и низкая информированность специалистов о данной патологии сопряжены со сложностями в постановке диагноза наследственных заболеваний. Пациент с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями может иметь генетически обусловленную патологию. Поэтому знание данной патологии, полное клиническое и инструментальное исследование в виде МРТ и генодиагностики позволяют правильно установить диагноз наследственных лейкоэнцефалопатий.

Список литературы / References

- Lynch D. S., Rodrigues B. A., Zhang W. J. Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults. *Brain*. 2017; 140 (5): 1204–1211.
- Köhler W., Curiel J., Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nature Reviews Neurology*. 2018; 14 (2): 94–105.
- Axelsson R., Roytta M., Sourander P., Akesson H. O., Andersen O. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1984; 314: 1–65.
- Rademakers R., Baker M., Nicholson A. M. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nature Genetics*. 2011; 44 (11): 200–205.
- Ridge SA, Worwood M, Oscier D. FMS mutations in myelodysplastic, leukemic, and normal subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1990 Feb; 87 (4): 1377–80.
- Tamimi RM, Brugge JS, Freedman ML. Circulating colony stimulating factor-1 and breast cancer risk. *Cancer Research*. 2008 Jan; 68 (1): 18–21.
- Lin WL, Wszolek ZK, Dickson DW. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: ultrastructural and immunoelectron microscopic studies. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2010 Jul; 3 (7): 665–74.
- Marotti J. D., Tobias S., Fratkin J. D. Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia: report of a family, historical perspective, and review of the literature. *Acta Neuropathologica*. 2004; 107: 481–488.

9. Konno T., Yoshida K., Mizuno T., Kawarai T., Tada M., Nozaki H., Ike-da S.I., Nishizawa M., Onodera O., Wszolek Z. K., Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *European Journal of Neurology*. 2017; 24 (1): 37–45.
10. Sundal C., Lash J., Aasly J., Oygarden S. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLs): a misdiagnosed disease entity. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 314 (1–2): 130–137.
11. Baba Y., Gheffi B., Baker M. C. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: clinical, pathologic and genetic studies of a new kindred. *Acta Neuropathologica*. 2006; 111: 300–311.
12. Van Gerpen J. A., Wider C., Broderick D. F. Insights into the dynamics of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids. *Neurology*. 2008; 71 (12): 925–929.
13. Hancock N., Poon M., Taylor B., McLean C. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74 (9): 1345–1347.

Участие авторов. О. П. Глинин – лечение пациента, написание теста статьи, Е. С. Остапчук – руководство лечением пациента, написание текста статьи, М. В. Малахов – рентгенологическая диагностика, обсуж-

дение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критерием ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. O. P. Glinin – patient treatment, writing the article text, E. S. Ostapchuk – patient treatment management, writing the article text, M. V. Malakhov – X-ray diagnostics, discussion of the research results. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Статья поступила / Received 21.01.2025
Получена после рецензирования / Revised 29.01.2025
Принята к публикации / Accepted 09.02.2025

Сведения об авторах

Остапчук Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии¹, зав. неврологическим отделением². SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113

Глинин Олег Павлович, врач-ординатор, невролог¹. ORCID: 0009-0007-8911-2007

Малахов Максим Владимирович, врач лучевой диагностики². ORCID: 0009-0000-4277-5857

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ФБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

Автор для переписки: Остапчук Екатерина Сергеевна. E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

About authors

Ostapchuk Ekaterina S., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology¹, head. Nneurological Dept². SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113

Glinin Oleg P., resident physician, neurologist¹. ORCID: 0009-0007-8911-2007

Malakhov Maxim V., radiologist². ORCID: 0009-0000-4277-5857

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² The Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia

Corresponding author: Ostapchuk Ekaterina S. E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

Для цитирования: Остапчук Е. С., Глинин О. П., Малахов М. В. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами: описание клинического случая. *Медицинский алфавит*. 2025; (2): 56–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-56-59>

For citation: Ostapchuk E. S., Glinin O. P., Malakhov M. V. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids: description of a clinical case. *Medical alphabet*. 2025; (2): 56–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-56-59>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-2-59-62

Биологические ритмы и функциональная асимметрия головного мозга

И. А. Лебедев¹, Ю. В. Болдырева¹, К. В. Абрамов², И. О. Муравьев¹,
Л. А. Данилова¹, Ю. С. Воронова¹, И. А. Аптекарь¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье обобщены сведения о функциональной асимметрии головного мозга и ее взаимосвязи с хронотипом человека. Обоснована необходимость учета распределения церебральных функций между полушариями мозга с целью повышения производительности труда, эффективности обучения и сохранения здоровья человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная межполушарная асимметрия мозга, индивидуальный профиль асимметрии, латерализация полушарий, тип организации нервной системы, леворукие, левши, левшество, хронотип, «сова», «голубь», «жаворонок».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological rhythms and functional asymmetry of the brain

I. A. Lebedev¹, Yu. V. Boldyreva¹, K. V. Abramov², I. O. Muravyov¹,
L. A. Danilova¹, Yu. S. Voronova¹, I. A. Aptekar¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia