

# Клинический случай лейкоэнцефалопатии с исчезающим белым веществом, обусловленной мутациями в гене *EIF2B5*

Е.В. Сайфуллина<sup>1, 2</sup>, Е.В. Гайсина<sup>2</sup>, Р.В. Магжанов<sup>1</sup>, А.А. Ялаев<sup>1</sup>, И.О. Нагорнов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Елена Владимировна Сайфуллина [riledin@mail.ru](mailto:riledin@mail.ru)

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, имеющее характерную магнитно-резонансную картину диффузного поражения белого вещества с кистозной дегенерацией. В данной статье приведены клинические данные мальчика с поражением белого вещества головного мозга, у которого возраст манифестации болезни и неврологическая симптоматика соответствовали инфантильной форме болезни. Диагноз заболевания у пробанда подтвержден наличием в гене *EIF2B5* биаллельных мутаций с.1688G>A (p.Arg563Gln) и с.1309G>A (p.Val437Met). Мутация с.1309G>A (p.Val437Met) в данном гене выявлена впервые, ее наличие привело к развитию тяжелой формы заболевания.

**Ключевые слова:** лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, инфантильная форма, мутации гена *EIF2B5*, магнитно-резонансная томография головного мозга

**Для цитирования:** Сайфуллина Е.В., Гайсина Е.В., Магжанов Р.В. и др. Клинический случай лейкоэнцефалопатии с исчезающим белым веществом, обусловленной мутациями в гене *EIF2B5*. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):69–74. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-69-74.

## Leukoencephalopathy with vanishing white matter caused by *EIF2B5* gene mutations: a case report

E.V. Saifullina<sup>1, 2</sup>, E.V. Gaysina<sup>2</sup>, R.V. Magzhanov<sup>1</sup>, A.A. Yalaev<sup>1</sup>, I.O. Nagornov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450008, Russia;

<sup>2</sup>Republican Center for Medical Genetics; 74 Gafuri St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450076, Russia;

<sup>3</sup>N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Elena Vladimirovna Saifullina [riledin@mail.ru](mailto:riledin@mail.ru)

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM disease) is a progressive neurodegenerative disease with a specific magnetic resonance pattern characterized by diffuse lesions to the white matter and cystic degeneration. In this article, we report a case VWM disease in a boy with white matter lesions, in whom early onset and neurological symptoms suggested infantile form of the disease. The diagnosis was confirmed by the detection of biallelic mutations c.1688G>A (p.Arg563Gln) and c.1309G>A (p.Val437Met) in the *EIF2B5* gene. The c.1309G>A mutation (p.Val437Met) was detected for the first time; it caused the development of severe disease.

**Key words:** leukoencephalopathy with vanishing white matter, infantile form, *EIF2B5* gene mutations, magnetic resonance imaging of the brain

**For citation:** Saifullina E.V., Gaysina E.V., Magzhanov R.V. et al. Leukoencephalopathy with vanishing white matter caused by *EIF2B5* gene mutations: a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):69–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-69-74.

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом (ЛЭ-ИБВ), или детская атаксия с диффузной гипомиелинизацией центральной нервной системы, — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеющее характерную магнитно-резонансную картину диффузного поражения белого вещества с кистозной дегенерацией [13]. Заболевание обусловлено наличием биаллельных мутаций в одном из генов, кодирующих 5 субъединиц ( $\alpha$ – $\epsilon$ ) эукариотического фактора инициации трансляции eIF2B (*EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4*, *EIF2B5*) [12]. Клиническая картина ЛЭ-ИБВ варьируется по возрасту манифестации, спектру клинических проявлений, а также по скорости прогрессирования болезни. Выделяют следующие клинические формы: врожденная, инфантильная, детская, и поздняя [7]. Самой частой является детская форма болезни, которая подразделяется на раннюю детскую (дебют в возрасте от 1 до 5 лет) и позднюю детскую (5–15 лет) формы. Неврологическая симптоматика включает прогрессирующую мозжечковую атаксию, пирамидные знаки (в дальнейшем развивается спастический тетрапарез), умеренное снижение интеллекта и эпилептические приступы, также описаны макроцефалия, атрофия зрительных нервов, двухсторонний птоз, тремор, дистония. Продолжительность жизни после дебюта заболевания составляет от 2 до 6 лет. Врожденная и инфантильная формы болезни встречаются реже, имеют более быстрое прогрессирование. Врожденная форма может проявляться еще внутриутробно в виде маловодия, нарушения двигательной активности, задержки роста плода и микроцефалии; с рождения у такого ребенка наблюдаются задержка психомоторного развития, повышенная возбудимость или, наоборот, апатия, эпилептические приступы, нарушения мышечного тонуса, эпизоды апноэ. Инфантильная форма ЛЭ-ИБВ дебютирует на 1-м году жизни после периода относительно нормального развития как тяжелая энцефалопатия с эпилепсией и задержкой психомоторного развития. Именно эта форма болезни была описана у североамериканских индейцев как “Cree leukoencephalopathy”, имела раннее начало неврологических проявлений (3–6 мес жизни) и приводила к летальному исходу в возрасте до 2 лет [5]. К поздней форме ЛЭ-ИБВ относят случаи заболевания с началом после 16 лет; данная форма протекает легче и длительнее, чем детская, ее симптомы включают неврологические проявления (деменция, эпилепсия, гемиплегическая мигрень) [9], психические расстройства (депрессия, психоз) [3], а также недостаточность функции яичников у женщин (так называемая овариолейкоэнцефалопатия) [1, 15]. Дебют ЛЭ-ИБВ, а также ухудшение течения вплоть до развития комы уже начавшегося заболевания могут быть спровоцированы стрессом, в том числе травмой, интеркуррентным

заболеванием с лихорадкой, хирургическим вмешательством [14].

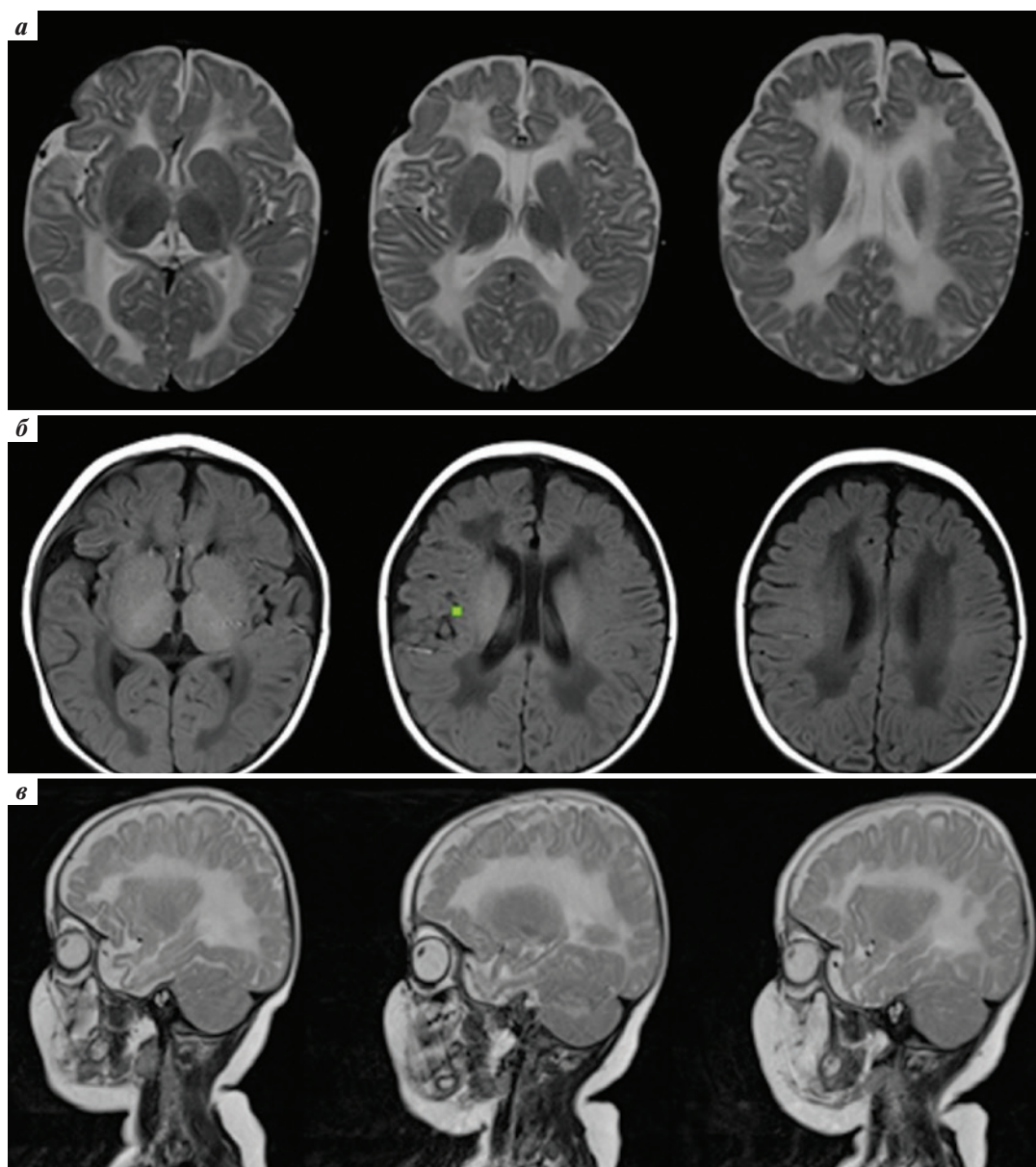
При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов выявляется симметричное диффузное поражение белого вещества, чаще неомогенное, прерываемое типичной сеткой из оставшихся нитей ткани, с обрамлением мозолистого тела, передней спайки и внутренней капсулы; с прогрессированием болезни развивается тяжелая кистозная дегенерация белого вещества, оно постепенно «исчезает» [4]. На завершающих стадиях заболевания белое вещество практически полностью отсутствует, сохраняются только стенки желудочков и кора головного мозга [4, 14]. У пациентов с поздней ЛЭ-ИБВ выявляются кортикальная атрофия и расширение боковых желудочков, иногда атрофия червя мозжечка [9]. У пациентов, имеющих клинические симптомы ЛЭ-ИБВ и характерную МР-картину, проводят подтверждающую ДНК-диагностику — поиск мутаций в генах, кодирующих eIF2B.

В данной статье мы представляем случай ЛЭ-ИБВ, обусловленный биаллельными мутациями (одна из которых не была ранее описана в литературе) в гене *EIF2B5*.

### Клинический случай

*Родители 10-месячного мальчика жаловались на задержку моторного развития сына, неловкость при перекладывании предметов из руки в руку и наличие изменений головного мозга по данным МРТ. Ребенок родился в срок у здоровых родителей, состоявших в неродственном браке. После рождения у мальчика был выявлен двухсторонний крипторхизм. Развитие с первых месяцев жизни шло с темповой задержкой: голову начал удерживать с 4 мес, переворачиваться — с 8 мес, пытаться ползать — с 10 мес. Нарастающую неловкость в руках родители начали замечать с 8-месячного возраста. В связи с отставанием мальчика в моторном развитии и наличием атаксии было назначено проведение МРТ головного мозга, результаты которой показали наличие патологически измененного МР-сигнала от белого вещества головного мозга (рис. 1). В семейном анамнезе случаев подобного заболевания не было.*

*При объективном осмотре ребенка в 10-месячном возрасте его общее состояние было удовлетворительным, фенотипических особенностей и изменений в соматическом статусе (за исключением двухстороннего крипторхизма) не выявлено. В неврологическом статусе: окружность головы 44 см, голову удерживал хорошо, самостоятельно садился, пытался ползать, стоял с поддержкой, опираясь на полную ступню. При выполнении целенаправленных действий выявлялась дизметрия. Сухожильные и периостальные рефлексы были симметрично повышены, отмечался положительный рефлекс Бабинского с обеих сторон. Речь: произносил отдельные*



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента в возрасте 9 мес, симметричное двухстороннее поражение белого вещества головного мозга: а — в режиме T2-взвешенных изображений Ax; б — в режиме T1-взвешенных изображений Ax; в — в режиме T2-взвешенных изображений Sag

**Fig. 1.** The brain magnetic resonance imaging at the age of 9 months shows diffuse bilateral symmetrical signal changes of the white matter: а — axial T2-weighted images; б — axial T1-weighted images; в — sagittal T2-weighted images

слоги. В связи с выявленными изменениями головного мозга предположен диагноз лейкоэнцефалопатии и назначено дообследование. Последовательно были исключены нарушения метаболизма аминокислот и карнитина (по данным тандемной масс-спектрометрии), болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия (ферментативный анализ, Лаборатория селективного скрининга, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва). В возрасте 11 мес у ребенка появились фокальные эпилептические приступы длительностью

около 2 мин: отведение правого угла рта, слюнотечение, вялость; после приступа ребенок засыпал. Приступы повторялись несколько раз в сутки. На фоне приема 3 антиэпилептических препаратов удалось уменьшить количество приступов, ребенок стал вялым, но при попытке уменьшить дозу противосудорожных средств приступы резко учащались. По данным электроэнцефалографии регистрировались комплексы острая—медленная волна в лобных и височных областях. Среди других результатов обследования можно отметить непостоянные подбемы

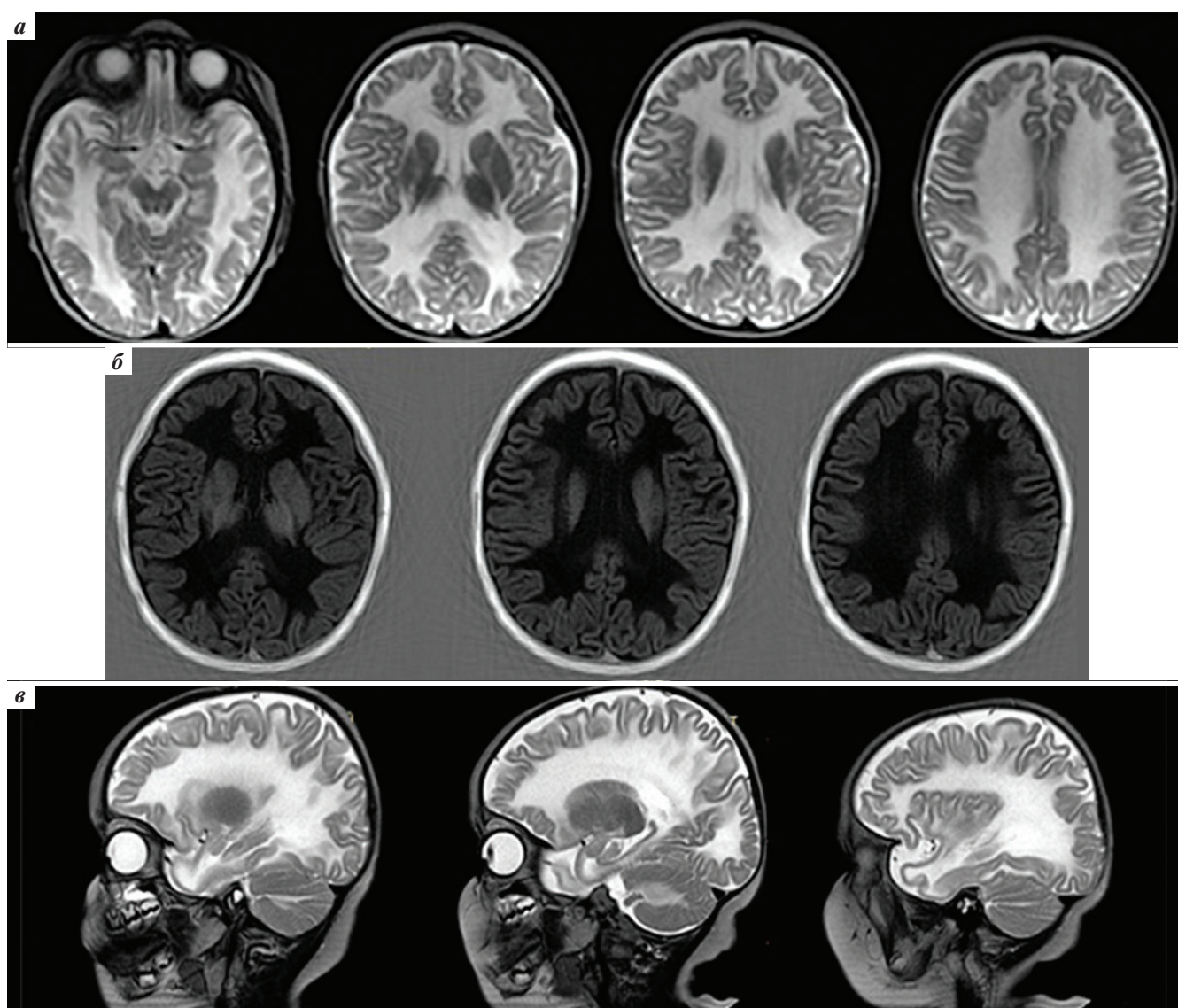


уровня лактата крови натошак до 4,7 ммоль/л. Другие результаты лабораторного и инструментального исследования были в пределах нормативных значений.

В возрасте 13 мес у мальчика с частыми эпилептическими приступами отмечен и регресс развития: он перестал ползать и самостоятельно садиться, снизился познавательный интерес. Ребенку была выполнена повторная МРТ головного мозга, показавшая отрицательную динамику нейрорадиологических параметров по сравнению с первым исследованием: прогрессирование поражения белого вещества больших полушарий мозга, интенсивность сигнала от белого вещества стала практически

идентичной сигнальным характеристикам цереброспинальной жидкости (рис. 2).

Через 3 нед в возрасте 14 мес произошло резкое ухудшение состояния мальчика в виде повышения температуры и угнетения сознания. Ребенок был переведен в реанимационное отделение, после анализа цереброспинальной жидкости был исключен инфекционный процесс. На фоне симптоматического лечения температура снизилась, состояние стабилизировалось, но оставалось тяжелым. Мальчик перестал узнавать родителей, следить за окружающими предметами, удерживать голову, глотать, отмечалась аксиальная мышечная гипотония, а в конечностях — повышение тонуса



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента в возрасте 13 мес, прогрессирование поражения белого вещества головного мозга: а — в режиме T2-взвешенных изображений Ax; б — в режиме T1-взвешенных изображений Ax; в — в режиме T2-взвешенных изображений Sag

**Fig. 2.** The brain magnetic resonance imaging at the age of 13 months shows enlargement of the white matter lesion: а — axial T2-weighted images; б — axial T1-weighted images; в — sagittal T2-weighted images

мышц по спастическому типу, сухожильная гиперрефлексия, клонусы обеих стоп. На протяжении последующих месяцев состояние мальчика прогрессивно ухудшалось: усугубилось нарушение сознания (до комы), развилась тетраплегия, нарастали дыхательные расстройства, которые привели к смерти в возрасте 17 мес. От проведения аутопсии ребенка родители отказались.

Ранее для уточнения генетической причины лейкоэнцефалопатии была проведена ДНК-диагностика методом массового параллельного секвенирования (59 ядерных генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных форм лейкодистрофий/лейкоэнцефалопатий) в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва). Образцы периферической крови были взяты у мальчика и его родителей после получения информированного согласия. У пробанда были выявлены варианты нуклеотидной последовательности в гене *EIF2B5*: в 12-м экзоне с.1688G>A, p.Arg563Gln и в 9-м экзоне с.1309G>A, p.Val437Met. Данные варианты были валидированы методом прямого автоматического секвенирования. У пробанда они обнаружены в компаунд-гетерозиготном состоянии, а у родителей — в гетерозиготном состоянии (у матери с.1688G>A, p.Arg563Gln, у отца с.1309G>A, p.Val437Met).

На МР-картине у пациента (см. рис. 1, 2) выявлялось симметричное диффузное поражение белого вещества полушарий (гиперинтенсивный сигнал в режимах T2 и FLAIR, гипоинтенсивный сигнал в режиме T1). С учетом клинических и анамнестических данных дифференциальную диагностику было необходимо проводить с лейкоэнцефалопатиями/лейкодистрофиями раннего возраста [10]. МР-картина поражения головного мозга при болезни Краббе и метахроматической лейкодистрофии тоже характеризуется диффузным поражением белого вещества, но, как правило, отсутствует образование кист. Эти 2 заболевания в нашем случае были исключены после проведения ферментной диагностики. При митохондриальных заболеваниях МР-картина может быть сходной с таковой при ЛЭ-ИБВ, но кисты более хорошо очерчены. При лейкоэнцефалопатиях с гипомиелинизацией (болезнь Пелицеуса—Мерцбахера) сигнал белого вещества изменен на T2-взвешенных изображениях, но на T1-изображениях может быть в норме или близко к норме. При этом заболевании не наблюдается образования кист в белом веществе, зато отмечается вовлечение, помимо белого, также и серого вещества. В описанных ранее случаях инфантильной формы ЛЭ-ИБВ встречалось расширение полости прозрачной перегородки, которое наблюдалось и у нашего пациента [16].

Патогенные мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *EIF2B5* обуславливают развитие ЛЭ-ИБВ, в том числе и вариант “Cree

leukoencephalopathy” [5]. В настоящее время описано несколько десятков патогенных мутаций в данном гене [8], которые ассоциированы как с тяжелым, так и с более мягким вариантом течения болезни. Выявленная у нашего пациента мутация с.1688G>A, p.Arg563Gln была впервые описана в 2018 г. в компаунд-гетерозиготном состоянии с известной мутацией с.806G>A, p.Arg269Gln у ребенка с ранней детской формой ЛЭ-ИБВ и относительно медленным прогрессированием неврологической симптоматики [2]. Вторая мутация у нашего пациента с.1309G>A, p.Val437Met в гене *EIF2B5* (NM\_003907), выявленная впервые, по результатам проверки в программах по предсказанию патогенности нуклеотидных замен SIFT и Polyphen2 показала высокую вероятность патогенности. Аминокислота валин в 437-м положении субъединицы eIF2B ε находится в домене I-patch (аминокислоты с 347-го по 437-е положение), отвечающем за взаимодействие с другими субъединицами комплекса eIF2B, поэтому мутация в данном положении может оказать отрицательное влияние на функцию всего комплекса. К. Takano и соавт. [11] в представленном ими клиническом случае и по анализу данных литературы продемонстрировали, что наличие у пробанда мутации в I-patch-домене субъединицы eIF2B ε даже при сочетании со 2-й мутацией в других доменах белка приводит к развитию более ранней и тяжелой формы заболевания.

Таким образом, полученные в нашем случае данные (темповая задержка моторного развития и дебют болезни на 1-м году жизни, атактический синдром и эпилепсия в развернутой картине заболевания, эпизод резкого ухудшения состояния, спровоцированный, вероятно, стрессом и дальнейшее прогрессирующее течение заболевания с летальным исходом на 2-м году жизни) позволяют определить у пациента инфантильную форму ЛЭ-ИБВ [17]. Клинические данные представленного нами пациента хорошо сопоставимы с результатами самого крупного многоцентрового исследования генетически подтвержденных случаев ЛЭ-ИБВ, зарегистрированных в Амстердамской базе лейкоэнцефалопатий в 2004—2016 гг. [6]. Исследователями было показано, что у пациентов с инфантильной формой заболевания в половине случаев регистрировалась задержка развития, никто из пациентов с данной формой не начал ходить самостоятельно, но многие, как и в нашем случае, достигли определенных моторных навыков (контроль положения головы, сидение без поддержки). У большинства пациентов с данной формой болезни развилась рефрактерная эпилепсия, после эпизодических ухудшений состояния практически не регистрировались улучшения, и все дети умирали в течение нескольких месяцев после дебюта заболевания.

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Поздняя лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016;10(2):46–51. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii* = *Annals of clinical and experimental neurology* 2016;10(2):46–51. (In Russ.)]
2. Bektaş G., Yeşil G., Özkan M.U. et al. Vanishing white matter disease with a novel *EIF2B5* mutation: A 10-year follow-up. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;171:190–3. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.06.023.
3. Denier C., Orgibet A., Roffi F. et al. Adult-onset vanishing white matter leukoencephalopathy presenting as psychosis. *Neurology* 2007;68(18):1538–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260701.76868.44.
4. Ding X.Q., Bley A., Ohlenbusch A. et al. Imaging evidence of early brain tissue degeneration in patients with vanishing white matter disease: A multimodal MR study. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(4):926–32. DOI: 10.1002/jmri.23517.
5. Fogli A., Wong K., Eymard-Pierre E. et al. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the *EIF2B5* locus. *Ann Neurol* 2002;52:506–10. DOI: 10.1002/ana.10339.
6. Hamilton E.M.C., van der Lei H.D.W., Vermeulen G. et al. Natural history of vanishing white matter. *Ann Neurol* 2018;84(2):274–88. DOI: 10.1002/ana.25287.
7. Childhood Ataxia with Central Nervous System Hypomyelination/Vanishing White Matter. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258/>.
8. The Human Gene Mutation Database. Available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=EIF2B5>.
9. Labauge P., Horzinski L., Aygnac X. et al. Natural history of adult-onset *EIF2B*-related disorders: a multi-centric survey of 16 cases. *Brain* 2009;132:2161–9. DOI: 10.1093/brain/awp171.
10. Schiffmann R., van der Knaap M.S. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72(8):750–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8.
11. Takano K., Tsuyusaki Y., Sato M. et al. A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy. *Brain Dev* 2015;37(6):638–42. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.10.002.
12. Van der Knaap M.S., Leegwater P. A., Konst A.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;51:264–70. DOI: 10.1002/ana.10112.
13. Van der Knaap M.S., Barth P.G., Gabreëls F.J. et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997;48(4):845–55. DOI: 10.1212/WNL.48.4.845.
14. Van der Knaap M.S., Pronk J.C., Scheper G.C. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413–23. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70440-9.
15. Wei C., Qin Q., Chen F. et al. Adult-onset vanishing white matter disease with the *EIF2B2* gene mutation presenting as menometrorrhagia. *BMC Neurol* 2019;19(1):203. DOI: 10.1186/s12883-019-1429-9.
16. Yavuz H. A review of infantile vanishing white matter disease and a new mutation. *Acta Neurol Taiwan* 2017;26:167–76.
17. Zhou L., Zhang H., Chen N. et al. Similarities and differences between infantile and early childhood onset vanishing white matter disease. *J Neurol* 2018;265(6):1410–8. DOI: 10.1007/s00415-018-8851-6.

## ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Сайфуллина / E.V. Saifullina: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>  
Р.В. Магжанов / R.V. Magzhanov: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>  
И.О. Нагорнов / I.O. Nagornov: <https://orcid.org/0000-0001-9368-1594>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Молекулярно-генетическая диагностика выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (тема 0517-2019-0008).

**Financing.** Molecular diagnostics was performed as a part of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics (topic 0517-2019-0008).

**Информированное согласие.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.  
**Informed consent.** The patient's parents signed an informed consent for the publication of child's data.

**Статья поступила:** 18.05.2020. **Принята к публикации:** 25.07.2021.  
**Article submitted:** 18.05.2020. **Accepted for publication:** 25.07.2021.