



Значення магнітно-резонансної спектроскопії у діагностиці спадкових лейкоцистрофій. Серія власних спостережень

Д.І. Гнатовська, Ю.О. Солодовнікова, А.С. Сон

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Анотація. Магнітно-резонансна (МР) спектроскопія — аналітичний метод, який використовують як додатковий до більш поширеного методу магнітно-резонансної томографії (МРТ) для вивчення метаболічних змін при різних захворюваннях головного мозку, таких як спадкові лейкоцистрофії. **Об'єкт і методи дослідження.** Аналіз протоколів МР-спектроскопії 3 пацієнтів з МР-ознаками лейкоцистрофії. **Результати.** У результаті зіставлення даних МР-спектроскопії та МРТ 20-річної пацієнтки з епілептичними судомою, прогресуючим когнітивним дефіцитом та хиткістю ходи відмічається підвищення піку ліпідів у патологічних ділянках, що свідчить про можливу мітохондріальну енцефалопатію. Генетичне дослідження виявило мутацію в гені *MT-ND5*. У 23-річного пацієнта з помірним спастичним нижнім парапарезом МРТ-картина відповідає критеріям Steenweg щодо діагностики лейкоенцефалопатії з пошкодженням стовбура головного мозку і спинного мозку та підвищенням лактату (LBSL). МР-спектроскопія не виявила підвищення піку лактату в мозковій речовині (що є критерієм підтвердження діагнозу LBSL), проте результати свідчили про виражені процеси активної демієлінізації. Генетичне тестування виявило 2 патогенних варіанти гена *DARS2*. Згідно з даними МР-спектроскопії 45-річної пацієнтки зі слабкістю нижніх кінцівок, дизартрією, когнітивним дефіцитом та дифузним ураженням білої речовини обох півкуль головного мозку на МРТ відмічали помірне зниження N-ацетиласпартату та помірне підвищення рівня холіну у змінених ділянках разом з даними МРТ, що більш характерні для аутосомно-домінантної лейкоцистрофії дорослих. **Висновок.** МР-спектроскопія має велике значення у встановленні та верифікації діагнозу у пацієнтів зі спадковими лейкоцистрофіями.

Ключові слова: магнітно-резонансна спектроскопія, спадкові лейкоцистрофії, генетичне дослідження.

Вступ

Магнітно-резонансна (МР) спектроскопія — аналітичний метод, який використовують як додатковий до більш поширеного методу магнітно-резонансної томографії (МРТ) для вивчення метаболічних змін при різних захворюваннях головного мозку, таких як спадкові лейкоцистрофії (СЛ) [1].

Труднощі діагностики полягають у тому, що СЛ дуже гетерогенні як у своїх клінічних проявах, так і у віці маніфестації, що зумовлено поліморфністю генотипів цієї групи хвороб. Дані МРТ зазвичай є суперечливими і характерними для великої кількості захворювань за умови відсутності у пацієнта патогномонічних МР-ознак лейкоцистрофії [2].

При тому що МР-спектроскопія часто також не дозволяє остаточно підтвердити діагноз, її дані разом з даними інших досліджень дають змогу з високою вірогідністю запідозрити наявність того чи іншого захворювання, що спрощує клінічний пошук. Інша проблема діагностики СЛ полягає в тому, що часто існує необхідність робити велику кількість дороговартісних генетичних досліджень, тоді як МР-спектроскопія дозволяє потенційно звузити пошук та використовувати прицільні генетичні тестування задля пришвидшення та спрощення цього процесу [3].

Об'єкт і методи дослідження

Аналіз протоколів МР-спектроскопії 3 пацієнтів з МР-ознаками лейкоцистрофії.

Результати та їх обговорення

Клінічний випадок № 1

У 20-річної пацієнтки захворювання маніфестувало епілептичними нападами в ранньому підлітковому віці. Прогресування супроводжувалося загальною слабкістю, емоційною лабільністю, поступовим зниженням когнітивних функцій. Також відзначали порушення функцій письма та ходи. Тоніко-клонічні напади успішно лікували комбінацією двох протиепілептичних препаратів, але ерадикації міоклонічного статусу не досягнуто. Серед супутніх захворювань у пацієнтки також виявлено гіпотиреоз та кардіоміопатію.

МРТ-сканування показало переважно кортикальні гіперінтенсивні ураження на послідовностях T2 (рис. 1) і FLAIR (рис. 2–4) в обох півкулях головного мозку (ГМ), базальних гангліях, середньому мозку та мозочку. Відповідні зони були гіпоінтенсивними у T1 без контрасту. У порівнянні досліджень 2018 та 2021 р. відмічено негативну динаміку.

Лабораторні дослідження виявили ацидурію, зниження карнітину в плазмі крові, підвищення лактату у крові та спинномозковій рідині (СМР) тощо. МРТ-сканування та лабораторні показники дозволили припустити, що у пацієнтки може бути мітохондріальна патологія. Генетичний аналіз показав мутацію в гені *MT-ND5*. Останній характерний для синдрому MERRF, MELAS і синдрому Лея, з яких синдром MERRF був найбільш ймовірним діагнозом, судячи з клінічної картини [4]. На жаль, пацієнтка відмовилася від біопсії м'язів для підтвердження діагнозу [5].

У результаті зіставлення даних МР-спектроскопії уражених ділянок тім'яної частки ГМ та незміненої мозкової речовини

Рисунок 1 МРТ ГМ у режимі T2, аксіальна проєкція

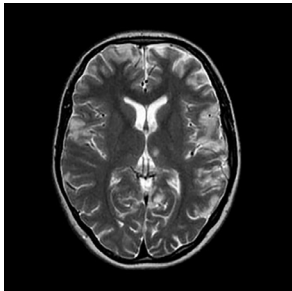


Рисунок 2 МРТ ГМ у режимі FLAIR, аксіальна проєкція

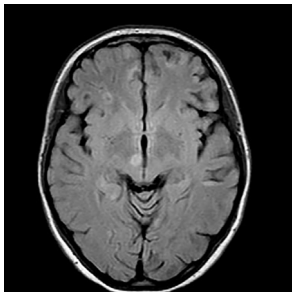
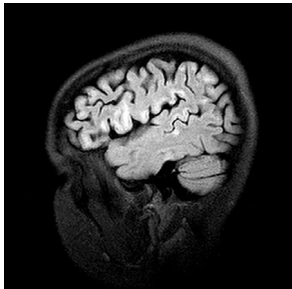


Рисунок 3 МРТ ГМ у режимі FLAIR, сагітальна проєкція



Рисунок 4 МРТ ГМ у режимі FLAIR, сагітальна проєкція



вини тих самих ділянок на МРТ відмічено підвищення піку ліпідів у патологічних ділянках, що свідчить про можливу мітохондріальну енцефалопатію.

Клінічний випадок № 2

У 23-річного пацієнта протягом року відмічали прогресуючу слабкість нижніх кінцівок. При неврологічному обстеженні виявлено легкий спастичний нижній парез, втрату вібраційної чутливості нижніх кінцівок, підвищення рефлексів з верхніх кінцівок. Когнітивних порушень або судом не виявлено.

МРТ при дослідженні ГМ в сагітальній, аксіальній, фронтальній площинах на T1-, T2-, FLAIR-зважених зображеннях, дифузійно-зважених зображеннях, SWI виявлено симетричні гіперінтенсивні у T2 (рис. 5) та FLAIR (рис. 6, 7)

перивентрикулярні вогнища, а також подібні вогнища кортикоспінальних шляхів моста, білої речовини мозочка, пірамід довгастого мозку, задніх стовпів і бічних кортикоспінальних шляхів шийного відділу спинного мозку.

Крім того, виявлено двосторонні гіперінтенсивні у T2 та FLAIR ураження напівовального центру з обмеженням дифузії у режимі DWI. Вищеперелічені зміни свідчать про наявність лейкоенцефалопатії з ураженням стовбура ГМ і спинного мозку та підвищенням рівня лактату (LBSL).

Згідно з критеріями Steenweg з діагностики LBSL, визначаються основні чинники: характерне ураження супратенторіальної білої речовини, ураження пірамід довгастого мозку, задніх стовпів і бічних кортико-спинномозкових шляхів спинного мозку, а також більшість додаткових критеріїв (вогнищеві зміни задньої ніжки внутрішньої капсули, у ділянці медіальної петлі довгастого мозку, інтрапаренхіматозної частини трійчастого нерва, мезенцефальних трійчастих трактах, нижніх ніжках мозочка, білій речовині мозочка, що може бути достатнім для верифікації діагнозу LBSL.

Аналіз крові показав підвищення рівня лактату до 2,5 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л) [6]. МР-спектроскопія не виявила типового підвищення піку лактату в мозковій речовині (що є критерієм підтвердження діагнозу LBSL), проте відомо, що частота його виявлення може знижуватися при пізньому розвитку LBSL. Натомість виявлене помірне підвищення рівня холіну. У ділянці гіперінтенсивного у DWI сигналу лівої лобної частки визна-

Рисунок 5 МРТ ГМ у режимі T2, аксіальна проєкція

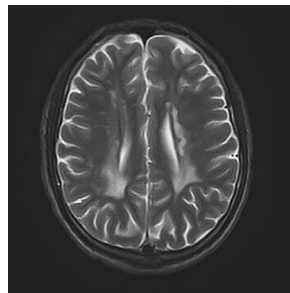


Рисунок 6 МРТ ГМ у режимі FLAIR, аксіальна проєкція

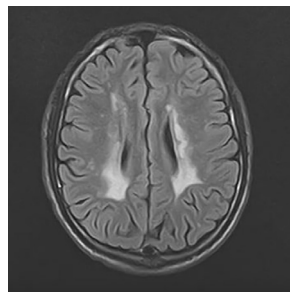
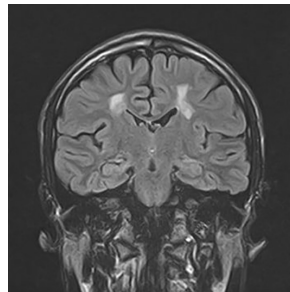


Рисунок 7 МРТ ГМ у режимі FLAIR, коронарна проєкція





чається тенденція до підвищення рівнів міо-інозиту та глутамат-глутаміну, що, вірогідно, відповідає вираженим процесам активної демієлінізації. З урахуванням відсутності підвищення рівня лактату рекомендовано проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями, що можуть бути зумовлені наявністю патогенних варіантів генів *DARS*, що мають схожу МР-картину, зокрема за відсутності підвищення рівня лактату, проте дані МРТ та пізній початок захворювання є більш типовими для LBSL.

Для уточнення діагнозу та диференційної діагностики між LBSL, лейкоенцефалопатією внаслідок гіпомієлінізації стовбура ГМ та спинного мозку та бокового аміотрофічного склерозу виконане прицільне генетичне тестування, що виявило 2 патогенних варіанти гена *DARS2*.

Ген *DARS2* на хромосомі 1q25.1 кодує мітохондріальну аспартил-тРНК-синтетазу. LBSL спричиняє зниження активності цього ферменту, що перешкоджає додаванню аспарагінової кислоти до мітохондріальних білків. *DARS2*, що асоціюється з LBSL, ідентифікований у кількох пацієнтів у компаунд-гетерозиготному стані з іншим варіантом у *DARS2*. Більшість зареєстрованих пацієнтів із LBSL є гетерозиготними саме за цим варіантом. Комплексна гетерозиготність варіантів могла б пояснити клінічну картину пацієнта [7]. Аналіз послідовності з використанням панелі лейкодистрофій та лейкоенцефалопатій ідентифікував гетерозиготний інтронний варіант *DARS2* c.228-21_228-20delinsC, що характеризується делецією двох пар основ Т і вставки однієї С, і гетерозиготний місенс-варіант *DARS2* c.455G>T, р.(Cys152Phe). Обидва варіанти на основі наявних на цей момент доказів класифікуються як патогенні.

Фенотип LBSL дуже гетерогенний. Як правило, захворювання починається в дитинстві або підлітковому віці та характеризується повільно прогресуючою мозочковою атаксією та спастичністю з дисфункцією дорсального стовпа, іноді з легким когнітивним дефіцитом; більшість людей із захворюванням у дитинстві стають частково або повністю залежними від інвалідного візка в підлітковому, 20-річному або старшому віці. Однак клінічний спектр захворювань, пов'язаних з *DARS2*, широкий, починаючи з серйозних випадків неонатального розвитку з мікроцефалією, затримкою розвитку та ранньою смертю до випадків розвитку у дорослому віці з нормальною тривалістю життя. Також для LBSL описана внутрішньосімейна фенотипова неоднорідність [8, 9].

Типові результати МР-спектроскопії при захворюваннях, пов'язаних з *DARS2*, включають підвищення рівня лактату в білій речовині, а характерні аномалії відмічають на МРТ ГМ та спинного мозку. Однак атипіві прояви були описані в деяких випадках тяжкого антенатального або раннього інфантильного розвитку, що характеризуються глибокою церебральною атрофією або лейкоенцефалопатією за відсутності типового ураження шляхів стовбура головного та спинного мозку. Таким чином, особи з раннім початком захворювання можуть не відповідати критеріям МРТ [10].

Клінічний випадок № 3

У 45-річної пацієнтки захворювання маніфестувало зі слабкості нижніх кінцівок, дизартрії та когнітивного дефіциту, що прогресували протягом 6 років.

На МР-зображеннях виявили дифузне підвищення інтенсивності сигналу від білої речовини обох півкуль ГМ (рис. 8–10) та стоншення мозолистого тіла (рис. 11), що є патогномонічною ознакою аутосомно-домінантної лейкодистрофії. Згідно з даними МР-спектроскопії пацієнтки від-

значено помірне зниження N-ацетиласпартату та помірне підвищення рівня холіну в ділянці локальних змін.

З урахуванням МР-картини дані більш характерні для аутосомно-домінантної лейкодистрофії дорослих (ADLD) [11], результати МР-спектроскопії дозволяють виключити процеси паранеопластичного та запального характеру, вони не є типовими для синдромів Лея та MELAS, хвороби Канавана, LBSL, синдрому Шегрена — Ларсона, метохроматичної лейкодистрофії.

Обговорення

Основною метою роботи було дослідити потенційну можливість спростити процес діагностики СЛ за допомогою МР-спектроскопії, що зазвичай використовується до-

Рисунок 8 МРТ ГМ у режимі FLAIR, аксіальна проєкція

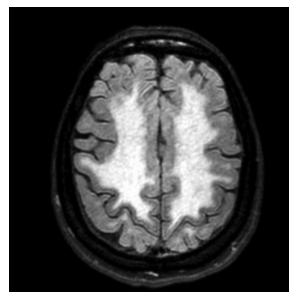


Рисунок 9 МРТ ГМ у режимі FLAIR, сагітальна проєкція



Рисунок 10 МРТ ГМ у режимі FLAIR, коронарна проєкція

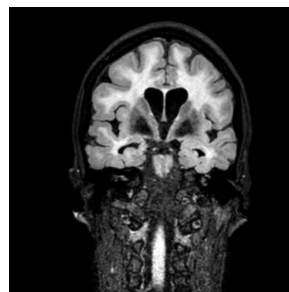


Рисунок 11 МРТ ГМ у режимі T1, сагітальна проєкція



датково до більш поширеного методу МРТ для вивчення метаболічних змін при різних захворюваннях ГМ.

Згідно з отриманими результатами, у першому випадку маємо дані МР-спектроскопії, що свідчать про можливе захворювання, що підтверджується генетичним тестуванням. У другому випадку МР-спектроскопія дала змогу отримати дані, що можуть свідчити тільки про можливу наявність спадкового захворювання, проте спрощує пошук, уможливаючи проведення прицільного генетичного тестування замість використання дороговартісних обширних генетичних панелей. Третій кейс демонструє підтвердження діагнозу за допомогою МР-спектроскопії, яка разом з даними МР-зображень, що демонструють патогномонічні ознаки захворювання, дає підстави з високою вірогідністю підозрювати у пацієнтки діагноз аутосомно-домінантної лейкодистрофії дорослих.

Таким чином, МР-спектроскопія дає змогу звузити генетичний пошук і розв'язати проблему необхідності проведення великої кількості дороговартісних генетичних досліджень, що потенційно призводить до недостатньої діагностики СЛ. МР-спектроскопія також скорочує час, необхідний для виявлення захворювання, дозволяючи якомога раніше встановити правильний діагноз і уникнути зайвих досліджень та непотрібної для пацієнта терапії.

Висновок

МР-спектроскопія має велике значення у встановленні та верифікації діагнозу у пацієнтів зі СЛ та дозволяє звузити генетичний пошук.

Список використаної літератури

1. Tognarelli J.M., Dawood M., Shariff M.I. et al. (2015) Magnetic Resonance Spectroscopy: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 5(4): 320–328. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.10.006.
2. Guerreiro R., Kara E., Le Ber I. et al. (2013) Genetic analysis of inherited leukodystrophies: genotype-phenotype correlations in the CSF1R gene. *JAMA Neurol.*, 70(7): 875–882. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.698.
3. Köhler W., Curiel J., Vanderver A. (2018) Adulthood leukodystrophies. *Nat. Rev. Neurol.*, 14(2): 94–105. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.175.
4. Hameed S., Tadi P. (2023) Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
5. Solodovnikova Y. (2023) Myoclonic epilepsy with ragged red fibres (MERRF syndrome). Case study, *Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-155658.
6. Solodovnikova Y. (2023) Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation. Case study, *Radiopaedia.org*.
7. Stellingwerff M.D., Ficuccia S., Bellacchio et al. (2021) LBSL: Case Series and DARS2 Variant Analysis in Early Severe Forms With Unexpected Presentations. *Neurol. Genet.* 7(2): e559. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000559.
8. Li J.L., Lee N.C., Chen P.S. et al. (2021) Leukoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and Lactate Elevation: A Novel DARS2 Mutation and Intra-Familial Heterogeneity. *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 8(7): 1116–1122.

Інформація про авторів:

Гнатівська Дарія Ігорівна — аспірантка кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID 0009-0008-7346-446X. E-mail: dariiahnatovska@gmail.com

Солодовнікова Юлія Олександрівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID 0000-0002-2544-9766

Сон Анатолій Сергійович — доктор медичних наук, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID 0000-0002-3239-7992

9. Wongkittichote P., Magistrati M., Shimony J.S. et al. (2022) Functional analysis of missense DARS2 variants in siblings with leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Mol. Genet. Metab.*, 136(4): 260–267.
10. Heckl S., Gohla G., Schwarz R. et al. (2024) MR characteristics in LBSL (leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation). *Rofo*, 196(5): 417–420. DOI: 10.1055/a-2042-2228.
11. Zanigni S., Terlizzi R., Tonon C. et al. (2015) Brain magnetic resonance metabolic and microstructural changes in adult-onset autosomal dominant leukodystrophy. *Brain Res. Bull.*, 117: 24–31. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.07.002.

The value of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of hereditary leukodystrophy. A series of own observations

D.I. Hnatovska, Yu.O. Solodovnikova, A.S. Son

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Abstract. Magnetic resonance (MR) spectroscopy is an analytical method used as an adjunct to the more common method of magnetic resonance imaging (MRI) to study metabolic changes in various brain diseases, such as hereditary leukodystrophies. **Object and methods of the study.** Analysis of MR spectroscopy protocols of 3 patients with MR signs of leukodystrophy. **Results.** As a result of comparing MR spectroscopy and MRI data of a 20-year-old patient with epileptic seizures, progressive cognitive deficit and unsteadiness of gait, an increase in the lipid peak in pathological areas is noted, which indicates a possible mitochondrial encephalopathy. Genetic study revealed a mutation in the *MT-ND5* gene. In a 23-year-old patient with moderate spastic lower paraparesis, the MRI pattern meets the Steenweg criteria for the diagnosis of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord damage and increased lactate (LBSL). MR spectroscopy did not reveal an increase in the peak lactate in the medulla (which is a criterion for confirming the diagnosis of LBSL), but the results indicated pronounced processes of active demyelination. Genetic testing revealed 2 pathogenic variants of the *DARS2* gene. According to the MR spectroscopy data of a 45-year-old patient with lower limb weakness, dysarthria, cognitive deficits and diffuse damage to the white matter of both cerebral hemispheres, a moderate decrease in N-acetylaspartate and a moderate increase in choline levels in the affected areas, together with MRI data more characteristic of autosomal dominant adult leukodystrophy. **Conclusion.** MR spectroscopy is of great importance in establishing and verifying the diagnosis in patients with hereditary leukodystrophies.

Key words: magnetic resonance spectroscopy, hereditary leukodystrophies, genetic research.

Information about the authors:

Hnatovska Dariia I. — Postgraduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine. ORCID 0009-0008-7346-446X. E-mail: dariiahnatovska@gmail.com

Solodovnikova Yuliia O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine. ORCID 0000-0002-2544-9766

Son Anatoliy S. — Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine. ORCID 0000-0002-3239-7992

Надійшла до редакції/Received: 19.11.2024

Прийнято до друку/Accepted: 22.11.2024