

# Гипомиелинизация, вызванная новым гомозиготным патогенным вариантом гена *FOLR1*: случай полного исчезновения клинических симптомов и радиологических нарушений на фоне перорального приема фолиновой кислоты, и обзор литературы

Ана Потич<sup>1\*</sup>, Стефани Перье<sup>2,3</sup>, Тияна Радович<sup>4</sup>, Светлана Гаврилович<sup>5</sup>, Елена Остоич<sup>6</sup>, Луань Т. Чан<sup>2,3</sup>, Изабель Тиффо<sup>7,8,9</sup>, Томи Пастинен<sup>7,8</sup>, Рафаэль Шиффман<sup>10</sup>, Женестьева Бернар<sup>2,3,11,12</sup>

## Аннотация

**Актуальность** Нейродегенерация, связанная с недостаточным переносом фолатов в ткани мозга – редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и вызываемое биаллельными патогенными вариантами в гене *FOLR1*. Как правило, заболевание дебютирует в позднем младенческом возрасте, проявляясь регрессией психомоторного развития, эпилепсией и картиной лейкодистрофии с гипомиелинизацией на МРТ-снимках мозга. При отсутствии терапии наблюдается прогрессирующая нейродегенерация. Вместе с тем при раннем назначении фолиновой кислоты, как было показано, неврологические отклонения удается стабилизировать или обратить вспять. В мировой литературе описано около тридцати случаев заболевания. В настоящей статье мы представляем описание первых двух выявленных в Юго-Восточной Европе случаев недостаточности церебрального транспорта фолата, подтвержденных генетическими методами, описываем воздействие оральной терапии фолиновой кислотой на клинические симптомы и нейрорадиологические признаки состояния, и осуществляем обзор литературы.

**Результаты** У двух сиблингов в детском возрасте были выявлены клинические симптомы и радиологические признаки лейкодистрофии с гипомиелинизацией. В результате секвенирования экзона был выявлен новый гомозиготный патогенный вариант гена *FOLR1* (с.465\_466delinsTG; p.W156G), подтверждающий верность диагноза «нейродегенерация вследствие недостаточности церебрального транспорта фолата». Обоим пациентам была немедленно назначена терапия фолиновой кислотой. У младшего ребенка, начавшего получать терапию на более ранней стадии заболевания, в возрасте 2 лет, было отмечено полное исчезновение клинических симптомов и нарушений на МРТ-снимках. У старшего сиблинга, которому на момент диагностики и назначения терапии было 8 лет, наблюдалось пусть и частичное, но значимое улучшение состояния.

**Заключение** Наш отчет является первым представленным в научной литературе описанием того, как раннее назначение фолиновой кислоты перорально в качестве монотерапии может привести к полной коррекции неврологических симптомов, как наблюдаемых клинически, так и отмечаемых при радиологическом обследовании, у пациента с нейродегенерацией вследствие церебральной фолатной недостаточности. Более того, добавляя к нашему отчету о пациентах литературный обзор, мы даем картину естественного течения заболевания, позволяющую сравнить эффекты от воздействия терапии на разных стадиях развития болезни. Этот отчет также является очередным свидетельством важности обеспечения всеобщей доступности генетического тестирования для обеспечения быстрой диагностики заболеваний, поддающихся терапии.

**Ключевые слова** *FOLR1*, гипомиелинизация, лейкодистрофия, церебральная фолатная недостаточность, фолиновая кислота

\*Автор, отвечающий за корреспонденцию: Ана Потич – Ana Potic, a.potic@yahoo.com



**Открытый доступ.** Настоящая статья опубликована по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License, позволяющей использовать, делиться, адаптировать, распространять и воспроизводить материал с использованием любого носителя и в любом формате при условии включения надлежащей ссылки на исходный материал и указания авторства исходного материала, предоставления ссылки на текст используемой лицензии Creative Commons, и обозначения факта внесения изменений в материал. Лицензия Creative Commons, по которой опубликована статья, распространяется на все изображения и иные материалы данной статьи, созданные третьими сторонами, за исключением случаев, когда обратное указано в пояснении к конкретному материалу. Если на материал не распространяется лицензия Creative Commons, распространяющаяся на статью, и планируемое вами использование материала противоречит существующим нормативным правовым актам либо выходит за рамки допустимого использования, вам следует обратиться за разрешением напрямую к правообладателю. Ознакомиться с текстом лицензии можно [по следующей ссылке](#). На все данные, приведенные в настоящей статье, распространяется заявление об отказе от авторских прав (Creative Commons Public Domain Dedication, доступно [по ссылке](#)), если иное не указано в пояснении к конкретному набору данных.

Русский перевод: Тимеев Артем Геннадьевич, Екатеринбург, ноябрь 2023; cukettle@gmail.com

## Актуальность

Нейродегенерация вследствие недостаточности церебрального транспорта фолата (OMIM #613068), заболевание, впервые описанное в 2009 году, вызывается биаллельными патогенными вариантами в гене *FOLR1* [1]. Продуктом гена *FOLR1* (OMIM \*136430) является фолатный рецептор альфа (FOLR $\alpha$ ), активно экспрессируемый клетками сосудистого сплетения и считающийся основным переносчиком фолата в форме 5-метилтетрагидрофолата (MTHF) через гематоэнцефалический барьер. FOLR $\alpha$  представляет собой единственный транспортер, отвечающий за снабжение мозга фолатом с помощью экзосомально-опосредованной доставки MTHF из СМЖ в паренхиму мозга [1,2,3].

Биаллельные гипоморфные патогенные варианты гена *FOLR1* создают недостаточность FOLR1 $\alpha$ , нарушают церебральный транспорт и снабжение мозга фолатом, приводя к развитию изолированной церебральной фолатной недостаточности с прогрессирующей нейродегенерацией [1,2,3]. Дебют заболевания, как правило, приходится на поздний младенческий возраст, при этом у пациента наблюдается регрессия психомоторных навыков, атаксия и терапевтически-резистентная эпилепсия, а на изображениях мозга, полученных с помощью магниторезонансной томографии (МРТ), наблюдается картина лейкодистрофии с гипомиелинизацией [1,2].

Дебют в позднем младенчестве и отсутствие эмбриональных пороков развития в рамках данного заболевания позволяют предположить, что в клетках сосудистого сплетения плода сохраняется экспрессия фолатного рецептора бета (FOLR $\beta$ ), который компенсирует недостаточную функциональность рецептора FOLR $\alpha$  [1, 2, 4]. Вместе с тем считается, что снижение экспрессии FOLR $\beta$  в сосудистом сплетении человека происходит через 4-6 месяцев после родов, что может объяснить факт задержки дебюта заболевания до позднего младенчества [1, 3, 4].

Патофизиологические механизмы, посредством которых недостаточность MTHF приводит к неврологическим нарушениям, еще не выяснены до конца. Согласно доминирующей гипотезе, связующим звеном между сниженной концентрацией MTHF и нарушенным образованием миелиновых оболочек нервов является нарушение процессов метилирования в тканях мозга, которое приводит к недостатку фосфатидилхолина, сфингомиелина и других метилированных фосфолипидов, являющихся составными элементами клеточных мембран и играющих незаменимую роль в формировании и поддержании стабильности миелиновых оболочек [1]. Согласно другой гипотезе, выдвинутой недавно, фолаты играют важную роль в созревании олигодендроцитов и обеспечении их выживаемости, а следовательно и в процессе миелинизации аксонов во время развития ЦНС [5].

В этой работе мы описываем двух сиблингов, у которых были обнаружены признаки гипомиелинизации и нейродегенерации, а последующее секвенирование экзона выявило наличие неизвестного ранее гомозиготного патогенного варианта гена *FOLR1*. Мы также представляем детальный отчет состояния пациентов до и после назначения фолиновой кислоты, отражающий изменение клинических симптомов и результатов МРТ-сканирования, и приводим обзор опубликованных ранее случаев заболевания.

## Методы

### Соответствие этическим нормам и согласие на участие в исследовании

Исследование было одобрено экспертным советом Детской психиатрической и неврологической больницы при Белградском университете (код экспертного совета: 1-48/3-2016), а также исследовательскими экспертными советами Центра здоровья при Университете Макгилла и Детской больницы Монреаля (11-105-PED и 2019-4972) и осуществлено в согласии с положениями Хельсинской декларации 1964 года с учетом позднейших поправок. У родителей/законных опекунов пациентов было получено информированное согласие в письменной форме на участие в исследовании.

## Генетический анализ

Секвенирование экзона осуществлялось с использованием геномной ДНК, выделенной из образца цельной крови по стандартным протоколам. Библиотеки ДНК подготавливали с помощью набора TruSeq Library Prep, обогащение образцов производили с помощью панели для исследования экзотов IDT xGenV2, к которой были добавлены изготовленные отдельно зонды, специфичные к митохондриальной ДНК. Секвенирование производили последовательностями размером не менее 7 гигабаз со средним покрытием 80x и более, используя секвенатор Illumina NovaSeq 6000 (прочтение спаренных концевых фрагментов в режиме 2x150 п.о.). Сборку прочтенных в обоих направлениях последовательностей, их выравнивание в отношении референсных последовательностей, источником которых была версия референсного генома человека GRCh37/UCSC hg19, и анализ осуществляли с помощью специально разработанных программ RUNES и VIKING [6, 7]. Для вариантов был установлен фильтр на уровне 1% частоты минорного аллеля, приоритет отдавался в соответствии с положениями руководства Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) [8], при этом учитывался результат оценки фенотипа на ассоциацию с описаниями заболеваний в каталоге OMIM.

## Анализ медицинских записей и МРТ-снимков

Мы осуществили ретроспективный анализ медицинских записей и проанализировали результаты серии МРТ-обследований, которым подверглись пациент №1 и №2 за 10-летний и 4-летний периоды соответственно.

В дополнение к этому мы проанализировали все опубликованные отчеты о пациентах с биаллельными патогенными вариантами гена *FOLR1*, рассмотрев клинические симптомы и результаты сканирования мозга пациентов, а также применявшиеся схемы терапии и ответ на неё. Для этого был осуществлен обзор всех биомедицинских научных публикаций, обнаруженных в базе PubMed Medline за период с сентября 2009 по декабрь 2022 года. Поиск осуществлялся с использованием следующих терминов MeSH: *FOLR1 gene*, *cerebral folate deficiency*, *hypomyelination*, *leukodystrophy*, *folinic acid* (ген *FOLR1*, церебральная фолатная недостаточность, гипомиелинизация, лейкодистрофия, фолиновая кислота).

## Измерение концентрации фолата в сыворотке крови

Уровни фолата в сыворотке измеряли с помощью аппарата Abbott Architect i4000Sr и реагента Abbott Architect Folate, используя метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

## Результаты

Описываемые в статье пациенты являются братом и сестрой. Возраст мальчика (пациент №1) на момент написания отчета составлял 12 лет, возраст его младшей сестры (пациент №2) – 6 лет. Родители являются по национальности сербами, не состоят в кровном родстве, не имеют описываемого заболевания, и не имеют предков с неврологическими заболеваниями в своем семейном анамнезе. Оба пациента были направлены в наше отделение для дополнительного обследования, когда мальчику было 8 лет (пациент №1, направлен по поводу эпилептической энцефалопатии), а его сестре - 2 года (пациент №2, по поводу слабовыраженных признаков мозжечковой патологии).

## Клиническая картина перед назначением терапии

У старшего sibлинга мужского пола (пациент №1) раннее развитие психомоторных навыков происходило без отклонений до 18-месячного возраста, после чего началось постепенное развитие атактической походки и регрессии речи. В возрасте 4 лет у него начались эпилептические приступы с резистентностью к терапии, повторявшиеся каждый день и разнообразные по своему характеру (тонические, фокальные с нарушением сознания, атонические, тонико-клонические). Были безуспешно опробованы различные комбинации десяти стандартных

противоэпилептических препаратов (ПЭП). Лечение пациента в тот период осуществлялось отделением, не имеющим необходимых ресурсов для подробного исследования метаболизма либо осуществления секвенирования генома, в результате чего причина заболевания оставалась неизвестной. Отмечалось прогрессирование симптомов мозжечковой атаксии и гипотонуса, и в возрасте 6.5 лет мальчик потерял способность самостоятельно ходить и сидеть без поддержки, уверенно удерживать голову. Экспрессивная речь отличалась лексиконом, содержащим до пяти значимых слов. Наблюдались аутистические изменения в поведении, в том числе вспышки гнева и слабые социальные взаимодействия. Физический осмотр не выявил дополнительных отклонений. Эпилептические приступы со временем стали тяжелее и часто приводили к развитию эпилептического статуса. На электроэнцефалограмме наблюдалось диффузное нарушение активности мозга с замедлением фоновой активности и мультифокальными эпилептиформными разрядами. Прогрессирующее ухудшение нервно-двигательных, когнитивных и языковых способностей пациента привело к тому, что в возрасте 7.5 лет он был неспособен без посторонней помощи осуществлять какие-либо повседневные действия по самообслуживанию и находился в состоянии тяжелого неврологического дефицита. На тот момент осмотр выявил полную потерю речи и прекращение социальных взаимодействий, а также значительные признаки мозжечковых нарушений (атаксия туловищная и верхних конечностей), центральный гипотонус и слабовыраженные пирамидные и бульбарные знаки.

У младшего сиблинга женского пола (пациент №2) психомоторное развитие протекало без отклонений. В возрасте 22 месяцев у девочки был отмечен слабовыраженный интенционный тремор верхних конечностей и слабовыраженная туловищная атаксия. Судорожных приступов и каких-либо иных нарушений неврологического характера у пациентки не наблюдалось.

#### **МРТ-сканирование мозга до назначения терапии**

На МРТ-снимках мозга, полученных при сканировании пациента №1 в возрасте 7 лет (рис. 1А3-Е3), была выявлена диффузная гипомиелинизация супратенторных структур с относительной сохранностью миелинизации во внутренней капсуле, а также в валике и в стволе мозолистого тела (рис. 1В3, С3, D3), и истончение мозолистого тела (рис. 1А3). Гипомиелинизация была отмечена и в белом веществе мозжечка (рис. 1Е3). Наблюдалась атрофия мозга, выраженная атрофия мозжечка (рис. 1А3-Е3). Выраженность демиелинизации на снимках МРТ оставалась стабильной при сравнении с МРТ-снимками, полученными ранее в возрасте 5 лет (рис. 1А2-Е2) и 2 лет (рис. 1А1-Е1), однако было очевидным прогрессирование атрофии мозга и мозжечка. Эти признаки укладывались в картину лейкодистрофии с гипомиелинизацией. У пациента №2 первое МРТ-обследование в возрасте 2 лет выявило недостаточную для возраста миелинизацию мозга и мозжечка с картиной нарушений, похожей на таковую у пациента №1, но с менее выраженным истончением мозолистого тела и с отсутствием атрофии мозжечка (рис. 2А1-Е1). Исследование мозга методом магниторезонансной спектроскопии (МРС) выявило сниженную концентрацию холина в белом веществе у обоих пациентов.

#### **Клинические лабораторные исследования**

У обоих пациентов были выявлены нормальные результаты стандартных анализов крови и мочи, в том числе метаболического скрининга показателей крови/мочи (уровней лактата, пирувата, аминокислот, органических кислот, жирных кислот с очень длинной цепью), в норме также оказались уровни витамина В12 и гомоцистеина в сыворотке. Примечательно то, что концентрация фолата в образцах сыворотки крови обоих пациентов также не выходила за рамки нормы, в частности, для пациента №1 она составляла 17.8 нг/мл, а для пациента №2 – 15.3 нг/мл (нормальный диапазон: 3.1-20.5 нг/мл).

Измерение концентрации нейромедиаторов в СМЖ с помощью люмбальной пункции не производилось ввиду отсутствия родительского согласия и нехватки ресурсов в Сербии. Таким образом, наиболее эффективным и наименее инвазивным методом диагностики генетически обусловленного заболевания представлялось незамедлительное осуществление экзомного секвенирования ДНК пациентов, выделенной из образцов цельной крови.

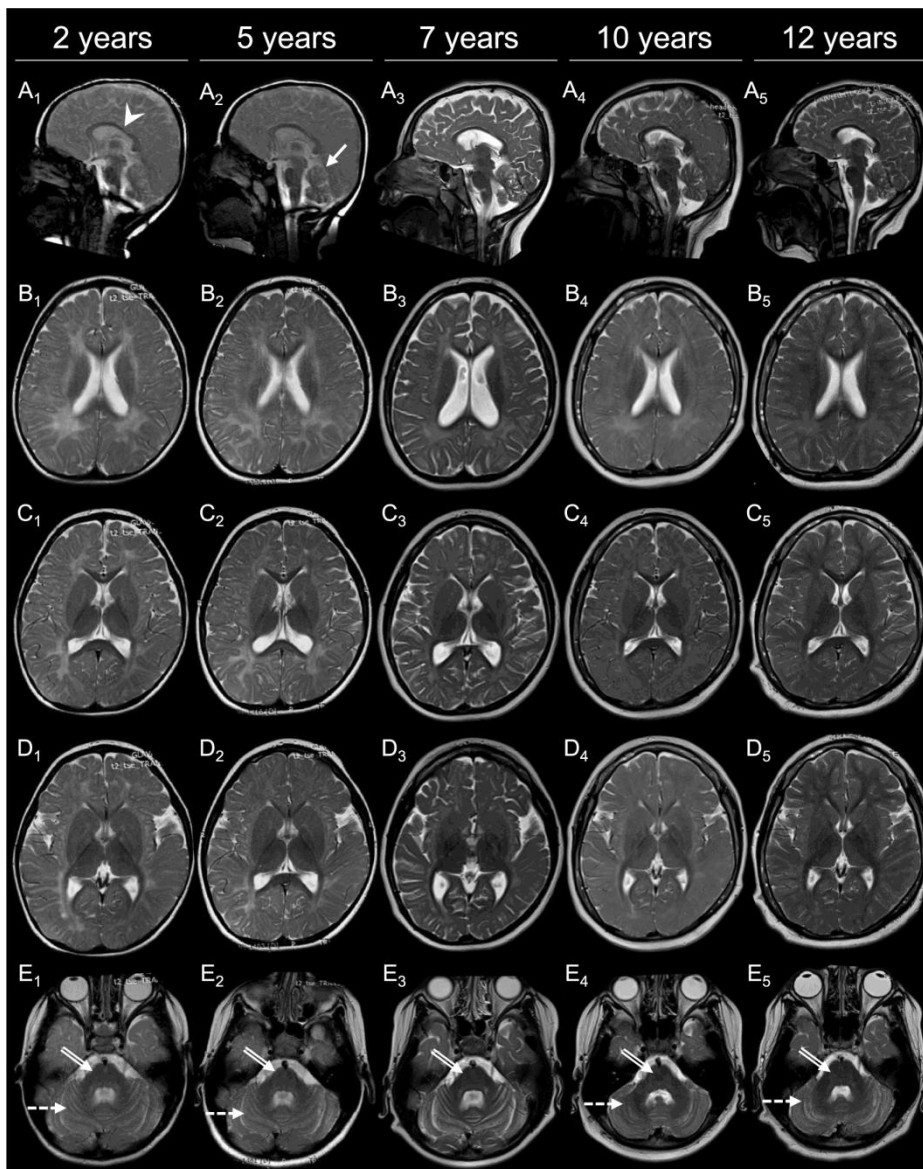
## Генетический анализ

Методом экзомного секвенирования мы выявили у обоих сиблингов ранее не описанный гомозиготный вариант гена FOLR1: с.465\_466delinsTG; р.W156G (NM\_016725.3), который мы подвергли оценке на патогенность в соответствии с положениями руководства и правилами классификации, опубликованными Американским колледжем медицинской генетики и геномики (ACMG). Методом секвенирования по Сэнгеру мы валидировали наличие варианта у обоих пациентов и установили, что родители являются гетерозиготными носителями (критерий PP1). Вариант с именно такой последовательностью в больших популяционных базах данных отсутствует (gnomAD; <https://gnomad.broadinstitute.org/>) (критерий PM2), при этом миссенс-вариант, вызывающий аналогичное изменение белка, был описан в гетерозиготной форме только у трех человек, а в гомозиготной форме – ни у одного (частота минорного аллеля = 0.00001061). Согласно анализу, осуществленному *in silico*, данный вариант является патогенным и затрагивает консервативную аминокислотную последовательность (критерий PP3). Более того, этот инсерционно-делеционный вариант не описан и в научной литературе, хотя миссенс-вариант, расположенный в той же позиции и приводящий к такому же изменению белка (с.466 T > G; р.W156G), был описан в сложной гетерозиготной форме у двух страдающих заболеванием сиблингов [9] и в гомозиготной форме у одной страдающей заболеванием женщины [10] (Таблица 1) (критерий PS1). Таким образом, диагноз генетического заболевания был подтвержден в отношении обоих пациентов, что открывало возможность назначения фолиновой кислоты.

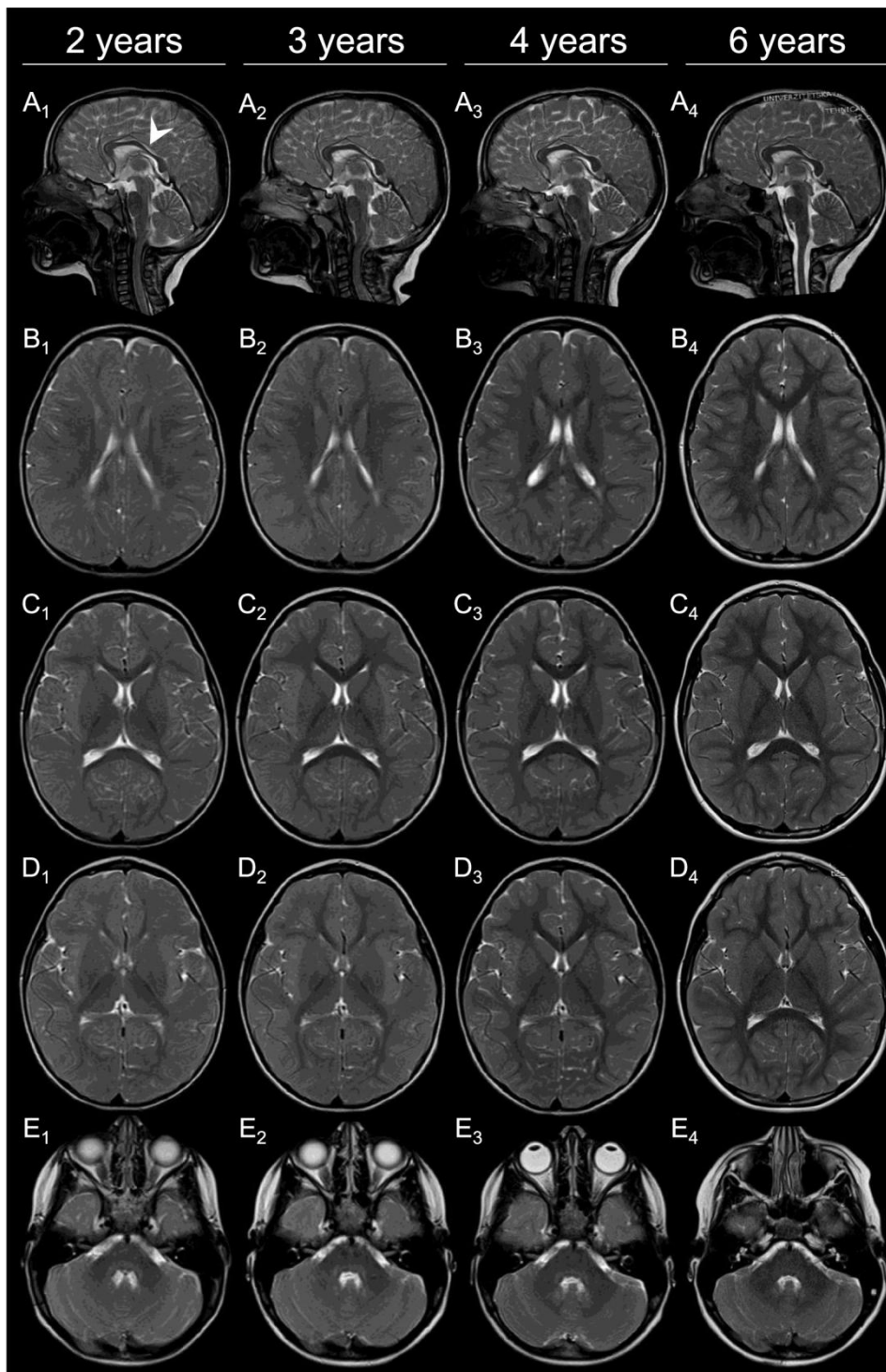
## Терапия и ответ на терапию

Терапия фолиновой кислотой была назначена немедленно после получения результатов генетического исследования (в возрасте 8 лет – пациенту №1, в возрасте 2 лет – пациенту №2), ответ на терапию отслеживался в течение 4 лет. Пациенты получали левофолиновую кислоту, представляющую собой L-изомер фолиновой кислоты. Стоит отметить, что фолиновая кислота может быть также назначена в виде смеси биологически активного L-изомера с неактивным D-изомером, однако, согласно публикациям, более оптимальный результат наблюдается, когда лекарственное соединение содержит лишь L-изомер фолиновой кислоты [11].

Назначенная пациенту №1 перорально фолиновая кислота не привела к заметным улучшениям в начальной дозировке 2 мг/кг/сутки, вследствие чего в первый же месяц дозировка была повышена до 5 мг/кг/сутки, что привело к выраженному улучшению неврологических показателей. Бульбарные симптомы пациента исчезли, выраженность слабости и атаксии стала снижаться, и в следующие 8 месяцев он постепенно начал самостоятельно ходить, при этом его словарный запас составлял 4-5 значимых слов. После этого дозировку оральной фолиновой кислоты постепенно увеличили до 8 мг/кг/сутки. Тяжесть эпилептических приступов снизилась, частота упала с нескольких десятков в сутки до 0-3 коротких атонических и фокальных приступов с нарушением сознания в сутки, в связи с чем схему противоэпилептической терапии облегчили, снизив набор препаратов до двух средств с предположительно наименьшим противофолатным действием (леветирацетам и ламотриджин). Любые попытки дополнительно модифицировать/уменьшить противоэпилептическую терапию приводили к усилению приступов. Во время получения фолиновой кислоты концентрация фолата в сыворотке крови пациента оставалась в рамках нормы, в частности, в 12-летнем возрасте был отмечен уровень 17 нг/мл (нормальный диапазон: 3.1 – 20.5 нг/мл).



**Рисунок 1.** МРТ-снимки мозга пациента №1 в возрасте от 2 до 12 лет. Приведены T2-взвешенные снимки, сделанные в возрасте 2 лет (колонка 1:  $A_1$ – $E_1$ ), 5 лет (колонка 2:  $A_2$ – $E_2$ ), 7 лет (колонка 3:  $A_3$ – $E_3$ ), 10 лет (колонка 4:  $A_4$ – $E_4$ ) и 12 лет (колонка 5:  $A_5$ – $E_5$ ). На снимках в сагиттальной проекции (ряд А) наблюдается истончение мозолистого тела (белое острие стрелки) слабовыраженной либо умеренно выраженной степени, а также слабовыраженная атрофия мозжечка (белая стрелка). На снимках  $B_{1-3}$ ,  $C_{1-3}$  и  $D_{1-3}$  наблюдается недостаточное отложение миелина вкупе с прогрессирующей церебральной атрофией. На снимках  $B_{4-5}$ ,  $C_{4-5}$  и  $D_{4-5}$  картина миелинизации улучшается, но, тем не менее, к 12-летнему возрасту все еще отмечается её недостаточность. Примечательно увеличение объема мозга в возрасте 10 и 12 лет ( $B_{4-5}$ ,  $C_{4-5}$  и  $D_{4-5}$ ). В ряду Е наблюдается недостаточное отложение миелина на снимках  $E_{1-2}$  как в области Варолиева моста (белая двойная стрелка), так и в области мозжечка (белая пунктирная стрелка), при этом в области моста отмечается улучшение в возрасте 7 лет ( $E_{3-5}$ , белая двойная стрелка), а в области мозжечка отмечается значительное улучшение в возрасте 10 и 12 лет ( $E_{4-5}$ , белые двойные стрелки). В возрасте от 2 до 7 лет на снимках также заметна прогрессирующая атрофия мозжечка ( $E_{1-3}$ ), в то время как на последующих МРТ-снимках, осуществленных в возрасте 10 и 12 лет ( $E_{4-5}$ ), видны улучшения.



**Рисунок 2.** МРТ-снимки мозга пациента №2 в возрасте от 2 до 6 лет. Представлены T2-взвешенные снимки, сделанные в возрасте 2 лет (столбец 1: **A<sub>1</sub>–E<sub>1</sub>**), 3 лет (столбец 2: **A<sub>2</sub>–E<sub>2</sub>**), 4 лет (столбец 3: **A<sub>3</sub>–E<sub>3</sub>**) и 6 лет (столбец 4: **A<sub>4</sub>–E<sub>4</sub>**). На сагиттальных срезах (ряд **A**) видно слабовыраженное истончение мозолистого тела (белое острие стрелки), в остальном срединные структуры мозга не содержат отклонений. На снимках **B, C, D, E** можно видеть, что процесс миелинизации замедлен, и полная миелинизация достигается лишь к 6-летнему возрасту (**B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>**).

**Таблица 1.** Клинические, радиологические и генетические показатели, протоколы терапии и результаты лечения пациентов с биаллельными патогенными вариантами гена *FOLR1*, согласно опубликованным в научной литературе случаям; а (2009-2012), б (2013-2017), с (2019-2022)

Пол, этнич. принадл.	Возр. начала	1й симптом	Моторные проявления	Эпил. приступы	Наруш. повед.	Мутации <i>FOLR1</i>	MPT мозга до лечения	MPC мозга	Фолиновая к-та, *начало терапии	Исход, *последний осмотр	Литература
<i>а</i>											
М, немец	2,5 лет	Атаксия	Мозжечковые, атетоз	+	+	с.352C > T (p.Q118*), с.525C > A (p.C175*)	Гипомиелинизация, атрофия мозжечка и мозга, диффузная гиперинтенсивность перивентрикулярного и субкортикального белого вещества на T2-взвешенных снимках	↓ХОЛ, ИНО	2-5 мг/кг/сутки перорально *4г 7м	Частичное улучшение, *7л 7м	Steinfeld et al. [1], Grapp et al. [2]
Ж, немка	2г 3м	Тремор, атаксия	Мозжечковые	-	-	с.352C > T (p.Q118*), с.525C > A (p.C175*)	Атрофия мозжечка	Н/Д	5 мг/кг/сутки перорально и 100 мг/неделю в/в *2г 3м	Полная клин. ремиссия без радиолог. ремиссии, *5л 3м	Steinfeld et al. [1], Grapp et al. [2]
Ж, итальянка	2 г	Задержка речевого развития	Мозжечковые, пирамидные	+	+	с.130_147dup (p.K44_P49dup) гомозиготная	Гипомиелинизация, атрофия мозжечка, фокальные T2-гиперинтенсивные очаги в белом веществе	Н/Д	2-5 мг/кг/сутки перорально *5л	Частичное улучшение, *8л	Steinfeld et al. [1], Grapp et al. [2]
М, гамбиец	2 г	Атаксия, задержка речевого развития	Мозжечковые, хоря	+	+	с.313 T > C (p.C105R) гомозиготная	Гипомиелинизация, атрофия мозжечка, фокальные T2-гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярном белом веществе	↓ХОЛ	4 мг/кг/сутки перорально *7л 8м	Частичное улучшение, *9л 8м	Perez-Duenas et al. [20]
Ж, финка	1 г	Задержка моторного развития	Мозжечковые, атетоз, пирамидные	+	-	с.506G > A (p.C169Y) гомозиготная	Гипомиелинизация, атрофия мозжечка и мозга, T2-гиперинтенсивные области поражения в белом веществе	↓ХОЛ	2-5 мг/кг/сутки перорально *Н/Д	Частичное улучшение, *Н/Д	Grapp et al. [2]
М, азербайджанец	22 м	Эпилепсии, задержка развития	Мозжечковые	+	+	с.195C > G (p.C65W) гомозиготная	Задержка миелинизации, атрофия мозжечка, гиперинтенсивность перивентрикулярного и субкортикального белого вещества на T2-взвешенных снимках	Норма	2-5 мг/кг/сутки перорально *Н/Д	Частичное улучшение, *Н/Д	Grapp et al. [2]
Ж, финка	3 м	Микроцефалия, дисбаланс мышечного тонуса	Мозжечковые, пирамидные	+	+	с.506G > A (p.C169Y) гомозиготная	Гипомиелинизация, атрофия мозга и мозжечка	Норма	2-5 мг/кг/сутки перорально *15л	Частичное улучшение, *Н/Д	Grapp et al. [2]
Ж, финка	3 г	Нистагм	Мозжечковые, пирамидные	+	-	с.506G > A (p.C169Y) гомозиготная	Задержка миелинизации, атрофия мозга и мозжечка, гиперинтенсивность кортикоспинальных путей на T2-взвешенных снимках	Н/Д	2-5 мг/кг/сутки перорально *14л	Частичное улучшение, *Н/Д	Grapp et al. [2]
Ж, финка	2 г	Атаксия	Мозжечковая	+	+	с.506G > A (p.C169Y), с.665A > G (p.N222S)	Неоднородность миелинизации, атрофия мозжечка	↓ХОЛ, ИНО	2-5 мг/кг/сутки перорально *Н/Д	Частичное улучшение, *Н/Д	Grapp et al. [2]



Пол, этнич. принадл.	Возр. начала	1й симптом	Моторные проявления	Эпил. приступы	Наруш. повед.	Мутации <i>FOLR1</i>	МРТ мозга до лечения	МРС мозга	Фолиновая к-та, *начало терапии	Исход, *последний осмотр	Литература
М, финн	1,5 г	Задержка моторного развития	Мозжечковые, атетоз, пирамидные	+	+	с.506G > A (p.C169Y) гомозиготная и гетерозиготные мутации <i>POLG1</i>	Гипомиелинизация, очаги гиперинтенсивности белого вещества на T2-взвешенных снимках, атрофия мозжечка	Н/Д	2-5 мг/кг/сутки перорально *Н/Д	Без улучшений, *Н/Д	Grapp et al. [2]
Ж, турчанка	2 г	Общая задержка развития	Мозжечковые, пирамидные	+	+	g.3576 T > G гомозиготная, вариация сайта сплайсинга	Гипомиелинизация, атрофия мозга/мозжечка, истончение мозолистого тела	Н/Д	2-5 мг/кг/сутки перорально *Н/Д	Частичное улучшение, *Н/Д	Grapp et al. [2]
<i>b</i>											
М, японец	1 г	Атактическая походка	Мозжечковые, пирамидные	+	-	с.374G > T (p.R125L), с.466 T > G (p.W156G)	Сниженный объем белого вещества в мозге при нормальном сигнале белого вещества, субкортикальные кальцификации в мозге, атрофия мозжечка, легкая атрофия ствола мозга	Н/Д	Перорально, неизв. доза, *17л	Н/Д, *17л	Ohba et al. [9]
Ж, японка	2 г	Атактическая походка	Мозжечковые	+	-	с.374G > T (p.R125L), с.466 T > G (p.W156G)	Субкортикальные кальцификации мозга, кальцификации базальных ганглий, атрофия мозжечка	Н/Д	Перорально, неизв. доза, *14л	Н/Д, *14л	Ohba et al. [9]
М, ганиец	2,5 лет	Гиперактивное поведение	Мозжечковые, хоря, стимул-чувствительные дроп-атаки	+	+	с.610C > T (p.R204*) гомозиготная	Гипомиелинизация мозга, атрофия мозжечка, кальцификации базальных ядер	↓ХОЛ, ИНО	5.6 мг/кг/сутки перорально и дополнительно 3-месячный пробный курс 120 мг/неделю в/в, *5л	Частичное улучшение, *5,5л	Toelle et al. [21]
М, саудит	2 г	Общая задержка развития	Мозжечковые, пирамидные	+	+	с.398C > A (p.P133H) гомозиготная	Гипомиелинизация мозга, атрофия мозжечка	Норма	1,7 мг/кг/сутки перорально, *5л 8м	Частичное улучшение, *7л 8м	Al- Baradie et al. [19]
Ж, саудитка	2 г	Общая задержка развития	Мозжечковые, пирамидные	+	+	с.398C > A (p.P133H) гомозиготная	Гипомиелинизация мозга, атрофия мозжечка	Норма	2 мг/кг/сутки перорально, *4г	Частичное улучшение, *6л	Al- Baradie et al. [19]
Ж, итальянка	22 м	Эпилепсии	Мозжечковые	+	-	с.128A > G (p.H43R) гомозиготная	Н/Д	Н/Д	2 мг/кг/сутки перорально, *33г	Частичное улучшение, *33г	Ferreira et al. [14]
Ж, итальянка	18 м	Атаксия	Мозжечковые, бульбарные	+	-	с.128A > G (p.H43R) гомозиготная	Гипомиелинизация мозга, фронтальная церебральная атрофия, атрофия мозжечка	Н/Д	2 мг/кг/сутки перорально, *28л	Частичное улучшение, *28л	Ferreira et al. [14]
Ж, бельгийка	3г 2м	Общая задержка развития	Мозжечковые, хоря	+	+	с.332G > T (p.E108*), с.373C > T (p.R125C)	Гипомиелинизация	↓ХОЛ	5 мг/кг/сутки перорально, затем 7 мг/кг/сутки перорально и 20-25 мг/кг в/в ежемесячно, *5л	Частичное улучшение, *7л	Delmelle et al. [12]
Ж, бельгийка	2г 7м	Общая задержка	Мозжечковая	+	-	с.332G > T (p.E108*), с.373C > T (p.R125C)	Гипомиелинизация	Н/Д	5 мг/кг/сутки перорально, затем 7	Частичное улучшение, *5л 1м	Delmelle et al. [12]

Пол, этнич. принадл.	Возр. начала	1й симптом	Моторные проявления	Эпил. приступы	Наруш. повед.	Мутации <i>FOLR1</i>	МРТ мозга до лечения	МРС мозга	Фолиновая к-та, *начало терапии	Исход, *последний осмотр	Литература
		развития							мг/кг/сутки перорально и 20-25 мг/кг в/в ежемесячно, *3г 1м		
Ж, турчанка	3 г	Эпилприступы	Дистония, паркинсонизм, мозжечковые	+	-	c.383G > A (p.R128Q) гомозиготная	Кальцификация базальных ядер, атрофия мозга, гиперинтенсивность белого в-ва на T1-взвешенных снимках	Н/Д	3 мг/кг/сутки перорально один месяц, затем 5 мг/кг/сутки перорально, *21г	Частичное улучшение, *22,5л	Karin et al. [16]
Ж, русская	1,5 г	Эпилприступы	Мозжечковые, пирамидные	+	-	c.466 T > G (p.W156G) гомозиготная	Гипомиелинизация мозга, кортикальный ламинарный некроз и улегирия височных долей билатерально, атрофия мозжечка	Н/Д	2 мг/кг/сутки перорально, 6-месячный пробный курс 4 мг/кг/сутки в/мышечно, затем 2,5 мг/кг/сутки перорально и 1-месячный пробный курс 4 мг/кг/сутки в/в, *8л	Частичное улучшение, *8л 7м	Kobayashi et al. [10]
с											
Ж, саудитка	2 г	Тремор, задержка речевого развития	Интенционный тремор верхних конечностей, гипотонус	-	-	c.665A > G (p.N222S) гомозиготная	Области гиперинтенсивности в субкортикальных и глубоких перивентрикулярных областях и полуовальном центре, в большем количестве расположенные постериорно, на T2-взвешенных снимках	Норма	50 мг/сутки перорально, *8л	Стабильное состояние, *9,5л	Tabassum et al. [15]
М, китаец	1,5 лет	Общая задержка развития	Мозжечковая	+	+	c.524G > T (p.C175F) гомозиготная	Фокальные области церебральной энцефаломалии и ламинарного некроза с диффузной аномалией церебрального белого вещества, атрофия мозжечка	Н/Д	2 мг/кг/сутки в/в в течение 1 недели и 6 мг/кг/сутки перорально, затем 11 мг/кг/сутки перорально, *6л 11м	Частичное улучшение, *7л 7м	Zhang et al. [17]
Ж, Н/Д	1,5 года	Атаксия, задержка речевого развития	Мозжечковая	+	-	c.197G > A (p.C66Y) гомозиготная	Гипомиелинизация инфратенториальных структур и мозжечка, атрофия мозжечка, кальцификации базальных ядер и субкортикального белого вещества	Н/Д	8,9 мг/кг/сутки перорально и 500 мг/неделю в/в *11л	Частичное улучшение, *11л 2м	Mafi et al. [23]
Ж, алжирка	15 м	Общая задержка развития	Мозжечковые, пирамидные, дисфагия	+	-	c.428G > A (p.W143*) гомозиготная	Диффузная супратенториальная гиперинтенсивность на T2-взвешенных снимках мозга, атрофия мозжечка	↓ХОЛ, ИНО	4,5 мг/кг/сутки перорально и 300 мг/месяц в/в, терапия начата через 15+ лет после начала симптомов, *17л	Без улучшений, *18л	Brunetti et al. [18]

Пол, этнич. принадл.	Возр. начала	1й симптом	Моторные проявления	Эпил. приступы	Наруш. повед.	Мутации <i>FOLR1</i>	МРТ мозга до лечения	МРС мозга	Фолиновая к-та, *начало терапии	Исход, *последний осмотр	Литература
Ж, алжирка	10 м	Одностороннее косоглазие, общий регресс развития	Мозжечковые, пирамидные, дистония, дисфагия	+	-	c.428G > A (p.W143*) гомозиготная	Атрофия мозжечка с гиперинтенсивностью сигнала в супратенториальной лобнотемной области на T2-взвешенных снимках	↓ХОЛ, ИНО	4,5 мг/кг/сутки перорально и 300 мг/месяц в/в, терапия начата через 14+ лет после начала симптомов, *15л	Без улучшений, *16л	Brunetti et al. [18]
М, алжирец	9 м	Одностороннее косоглазие, общий регресс развития	Мозжечковые, пирамидные, дистония, дисфагия	+	-	c.428G > A (p.W143*) гомозиготная	Мозжечковая атрофия и рассеянные области гиперинтенсивности в супратенториальном белом веществе на T2-взвешенных снимках	↓ХОЛ, ИНО	4,5 мг/кг/сутки перорально и 300 мг/месяц в/в, терапия начата через 13+ лет после начала симптомов, *14л	Без улучшений, *15л	Brunetti et al. [18]
Ж, турчанка	1,5 г	Задержка речевого развития, черты аутизма	Мозжечковая	+	+	c.665A > G (p.N222S) гомозиготная	Атрофия коры мозга	Н/Д	9 мг/кг/сутки перорально и 24 мг/кг/месяц в/в на протяжении 6 месяцев, затем 6 мг/кг/неделю в/в, *6л	Частичное улучшение, *7,5л	Kanmaz et al. [22]
Ж, гречанка	15 м	Задержка развития	Мозжечковая атаксия, гипотонус	Инфантильные спазмы, иные	+	c.195C > G (p.C65W), c.427 T > A (p.W143R)	Задержка миелинизации	↓ХОЛ, ИНО	3-6 мг/кг/сутки перорально и 10 мг/кг в/в 2 р/неделю, *2,5л	Частичное улучшение, *3,5л	Papadopoulou et al. [13]
М, грек	12 м	Стагнация и задержка развития, дискинезия	Гипотонус, дискинезия	-	+	c.195C > G (p.C65W), c.427 T > A (p.W143R)	Задержка миелинизации	↓ХОЛ, ИНО	2-6 мг/кг/сутки перорально, *12 м	Частичное улучшение, *2г	Papadopoulou et al. [13]
М, серб	1,5 г	Атактичная походка, задержка речевого развития	Мозжечковые, бульбарные, пирамидные	+	+	c.465_466delinsTG (p.W156G) гомозиготная	Супратенториальная гипомиелинизация, затрагивающая мозолистое тело; гипомиелинизация и атрофия мозжечка	↓ХОЛ	2-5 мг/кг/сутки перорально 8 месяцев, затем 8 мг/кг/сутки перорально, *8л	Частичное улучшение, *12л	Наш отчет, пациент №1
Ж, сербка	22 м	Интенционный тремор верхних конечностей	Интенционный тремор верхних конечностей, туловищная атаксия	-	-	c.465_466delinsTG (p.W156G) гомозиготная	Гипомиелинизация мозга и мозжечка, истончение мозолистого тела	↓ХОЛ	2-5 мг/кг/сутки 12 месяцев, затем 7 мг/кг/сутки перорально, *24м	Полная клиническая и радиологическая ремиссия, *6л	Наш отчет, пациент №2

М = мужской пол; Ж = женский пол; г, л = «года», «лет»; м = месяцев; МРТ = магниторезонансная томография, МРС = магниторезонансная спектроскопия перед началом терапии; ХОЛ = холин; ИНО = инозитол; в/в = внутривенно; Н/Д = данные недоступны, Тер. = терапия

При последнем неврологическом осмотре в возрасте 12 лет у пациента наблюдались мозжечковые знаки и в то же время была констатирована полная ремиссия бульбарных и пирамидных знаков. Наблюдалось ослабление мозжечковой атаксии и гипотонуса, пациент был в состоянии ходить и выполнять простые двигательные задачи без посторонней помощи. Уменьшились и отклонения в поведении, но не наблюдалось значительного улучшения экспрессивной речи. Контрольное МРТ-сканирование мозга в возрасте 10 лет выявило прогресс процесса миелинизации как в супра-, так и инфратенториальной областях (рис. 1A4-E4), а при последнем МРТ-сканировании в возрасте 12 лет было отмечено дальнейшее улучшение миелинизации (рис. 1A5-E5). Улучшение было отмечено и при МРС-сканировании мозга, в частности, высота пиков холина в белом веществе достигла возрастной нормы.

У пациента №2 через 3 месяца после начала оральной терапии фолиновой кислотой в дозировке 2 мг/кг/сутки произошла полная ремиссия неврологических нарушений. Симптомов у пациента с того времени не наблюдалось, его развитие протекает нормально. В возрасте 3 лет на контрольных МРТ-снимках мозга было отмечено смягчение аномалий сигнала белого вещества мозга и мозжечка, но полной нормализации миелинового слоя не произошло (рис. 2A2-E2). После этого дозировка фолиновой кислоты (перорально) была постепенно увеличена до 7 мг/кг/сутки. При МРТ-сканировании мозга в возрасте 4 лет выявились дополнительные улучшения (рис. 2A3-E3), а в возрасте 6 лет наблюдаемая картина миелинизации была в рамках нормы (рис. 2A4-E4). При последнем неврологическом осмотре в возрасте 6 лет у девочки не обнаружилось отклонений. Концентрация фолата в сыворотке пациентки также оставалась в рамках нормы, в частности, последнее значение в возрасте 6 лет составило 15.8 нг/мл (нормальный диапазон: 3.1–20.5 нг/мл).

## Обзор литературы

Наш обзор опубликованных в литературе данных, полученных при клиническом обследовании и МРТ-сканировании мозга 31 пациента с мутациями FOLR1 до начала терапии (таблица 1) не выявил примечательных корреляций между генотипом и фенотипом.

Возраст начала заболевания у пациентов варьировал от 3 месяцев [2] до 3 лет и 2 месяцев [12], при этом в большинстве случаев дебют наступал в возрасте от 1 года до 2.5 лет. Возраст назначения фолиновой кислоты варьировал от 12 месяцев [13] до 33 лет [14]. Варьировал и временной интервал между появлением у пациента симптомов и началом терапии фолиновой кислотой, от практически немедленного назначения терапии в случае двух пациентов [1, 13] до задержки длительностью более 31 года у самого возрастного из описанных пациентов [14]. В среднем задержка назначения терапии составила 2-10 лет.

В ряду отмечаемых симптомов ранее всего проявлялись регрессия психомоторных навыков и мозжечковая атаксия. Эпилептические приступы обычно развивались позже, редко возникая раньше 18-месячного возраста, и принадлежали к различным типам. У трех пациентов они отсутствовали [1, 13, 15], в то время как у всех остальных пациентов были отмечены различные комбинации миоклонических, атонических, тонико-клонических, тонических, абсансных приступов, а также инфантильных спазмов [10, 13] и/или фокальных приступов с нарушением сознания либо без него. Чаще всего наблюдались миоклонические судороги, которые отсутствовали лишь у четырех пациентов [2, 13, 16, 17]. Часто отмечаемыми особенностями приступов была терапевтическая резистентность, высокая частота возникновения, и частый переход в эпилептический статус.

Мозжечковые знаки были отмечены у всех пациентов и, как правило, сопровождались иными неврологическими знаками. Экстрапирамидные моторные знаки также были отмечены у 10 пациентов [1, 2, 12, 13, 16, 18, 20, 21]. У четырех пациентов наблюдались сопутствующие бульбарные знаки [14, 18], а у 13 пациентов – сопутствующие пирамидные знаки [1, 2, 9, 10, 18, 19]. Поведенческие черты аутизма наблюдались у 18 пациентов [1, 2, 12, 13, 17, 19, 20, 21, 22]. Врожденная микроцефалия была описана у одного пациента [2], приобретенная микроцефалия –

у пяти пациентов [2, 17, 21]. У всех остальных пациентов длина окружности головы соответствовала норме.

У большинства пациентов наблюдалась супратенториальная гипомиелинизация различной степени выраженности, сопровождавшаяся мозжечковой атрофией либо без неё [1, 2, 10, 12, 14, 18, 19, 20, 21]. У семи пациентов атрофия мозжечка отсутствовала [12, 13, 15, 16, 22]. У четырех пациентов также были выявлены кальцификации базальных ядер [9, 16, 21, 23], у одного пациента отмечено сочетание билатерального височного кортикального ламинарного некроза и улегиирии [10], у еще одного пациента обнаружена энцефаломалация белого вещества [17]. У двух пациентов не было обнаружено нарушений миелинового слоя, но наблюдалась атрофия мозжечка с кальцификациями в мозге либо без них [2, 9], еще у одного была выявлена атрофия коры мозга в отсутствие иных изменений [22]. Задержка миелинизации, сопровождаемая атрофией мозжечка либо без нее, была отмечена у четырех пациентов [2, 13]. Помимо двух пациентов, представленных в настоящей работе, инфратенторная гипомиелинизация была описана лишь у одного пациента [23], истончение мозолистого тела – также у одного пациента [2]. Производимое перед началом терапии МРС-сканирование выявляло сниженные уровни холина и/или инозитола в белом веществе пациентов, за исключением пяти случаев, при которых были отмечены нормальные уровни [2, 15, 19].

Терапия фолиновой кислотой сопровождалась целым рядом разнообразных клинических и радиологических изменений (таблица 1). Рекомендуемая дозировка при назначении терапии составляет 2-10 мг/кг/сутки фолиновой кислоты перорально, а в случае субоптимального ответа на терапию допускается изменение способа применения на внутривенное либо интратекальное введение [24]. Вместе с тем способ введения фолиновой кислоты и её дозировка варьируют от отчета к отчету – от 1.7 мг/кг/сутки перорально [19] до комбинации 8.9 мг/кг/сутки перорально с внутривенным введением 500 мг/неделю [23] (Таблица 1). Улучшение состояния, пусть и неполное, было достигнуто почти у всех пациентов, независимо от способа введения фолиновой кислоты. Исключение составили лишь четыре человека [2, 18]. Следует отметить, что предположительной причиной отсутствия ответа на терапию у этих пациентов были сочтены наличие дополнительных мутаций *POLG1* у одного пациента [2] и длительная задержка диагноза (13-15 лет) у остальных трех пациентов [18]. Любопытно, что у двух наиболее возрастных из описанных пациентов, задержка диагноза у которых составила 27 и 31 год соответственно, назначение фолиновой кислоты перорально в дозировке 2 мг/кг/сутки привело к выраженному сокращению частоты эпилептических приступов, что позволило облегчить противосудорожную терапию и улучшило качество жизни пациентов [14]. Наилучшие результаты лечения были отмечены у детей, которые были диагностированы и начали получать терапию на ранних сроках [1, 2, 12]. Помимо пациента №2 из настоящей работы, полная клиническая ремиссия была достигнута лишь у одного пациента, который начал получать терапию фолиновой кислотой немедленно после дебюта симптомов на втором году жизни [1]. О полном исчезновении как клинических, так и радиологических проявлений заболевания, как в случае с нашим пациентом №2, ранее никогда не сообщалось.

## Обсуждение

Описание сиблингов, представленное нами в этой работе, является весомым доводом в поддержку эффективности и важности как можно более раннего назначения фолиновой кислоты носителям патогенных вариантов в гене *FOLR1*, страдающих нейродегенерацией из-за церебральной фолатной недостаточности. Младший сиблинг (пациент №2) является первым описанным пациентом с нейродегенерацией ввиду церебральной фолатной недостаточности, у которого было отмечено полное исчезновение как клинических нарушений, так и отклонений на МРТ-снимках головного мозга после назначения фолиновой кислоты непосредственно после появления симптомов.

И напротив, тот факт, что диагноз пациенту №1 был поставлен с шестилетней задержкой, может объяснить неполное исчезновение клинической симптоматики. Важно отметить, что основной причиной задержки диагноза являлась невозможность предоставления своевременного

доступа к метаболическому и генетическому обследованию, поскольку пациенты получали лечение в отделении, не обладавшем необходимыми ресурсами для осуществления анализов такого характера в рамках клинической практики. Как следствие, генетический анализ был осуществлен с запозданием и носил исследовательский характер, и к моменту постановки генетического диагноза отмечался более существенный прогресс неврологических нарушений. В случае пациента №2 генетический анализ был осуществлен вскоре после возникновения симптомов на втором году жизни, и немедленное начало терапии фолиновой кислотой привело к полному исчезновению как клинических отклонений, так и отклонений, видимых на МРТ-снимках.

Более того, отрицательное влияние на ход заболевания у пациента №1 мог оказать тот факт, что он длительное время, вплоть до постановки верного диагноза, находился под воздействием целого ряда препаратов, призванных подавить терапевтически-резистентную эпилепсию. Известно, что фолатный метаболизм может пострадать при назначении некоторых ПЭП, в том числе вальпроата, фенобарбитала, примидона, фенитоина, карбамазепина, окскарбазепина, топирамата, габапентина и прегабалина [25, 26]. Вместе с тем отдельные ПЭП, такие как ламотриджин, леветирацетам, клобазам и клоназепам, не демонстрируют заметных взаимодействий с церебральным метаболизмом фолата [26].

Согласно опубликованным научным работам, подозрение на наличие данного заболевания должно возникать, если у пациента отмечается психомоторная регрессия с мозжечковой атаксией, дебютировавшие на втором либо третьем году жизни, вкуче с терапевтически-резистентной эпилепсией, проявляющейся в основном миоклоническими судорогами, и картиной гипомиелинизации на снимках мозга с наличием либо отсутствием атрофии мозжечка. Могут отмечаться и другие клинические признаки, не исключающие возможность наличия данного заболевания – например, аутистические черты поведения, замедление роста окружности головы, частое развитие эпилептического статуса, наличие очагов кальцификации на снимках мозга. Более того, ввиду фенотипического разнообразия этого заболевания и других наследственных неврологических заболеваний все лица с терапевтически-резистентной эпилепсией должны направляться на генетическое исследование.

В описанных ранее случаях полная ремиссия неврологической симптоматики была отмечена лишь у одного пациента, но МРТ-картина заболевания полностью не исчезла, поскольку на снимках сохранялась атрофия мозжечка, несмотря на получение терапии [1, 2]. Пациент получал фолиновую кислоту как перорально, так и внутривенно. Дозировка оральной формы составляла 5 мг/кг/сутки, внутривенной – 100 мг/неделю [2].

После назначения фолиновой кислоты картина на МРТ-снимках улучшилась у обоих наших пациентов. В частности, гиперинтенсивность T2-взвешенного сигнала белого вещества начала ослабевать, а объемы как супра-, так и инфратенториальных структур стали увеличиваться после двух лет терапии у пациента №1 и после одного года терапии у пациента №2. Картина, наблюдавшаяся на МРТ-снимках пациента №1, после четырех лет терапии всё еще не пришла в норму, но продолжала улучшаться. Более того, при МРС-сканировании мозга было обнаружено восстановление высот пиков холина в белом веществе до возрастной нормы, что согласовывалось с реактивацией процесса миелинизации [27]. Серия МРТ-снимков, отражающих эволюцию изменений в мозге пациента №1 за 5-летний период до назначения терапии, является наиболее длительной серией, описанной данным заболеванием. На снимках наблюдается прогрессирующая атрофия мозга и мозжечка вкуче с картиной гипомиелинизации. У пациента №2 уровень миелинизации полностью восстановился через четыре года терапии, следовательно, впервые при данном заболевании была отмечена полная радиологическая ремиссия.

Способ применения фолиновой кислоты может играть важную роль при терапии нейродегенерации, вызванной церебральной фолатной недостаточностью, учитывая тот факт, что рецептор FOLR $\alpha$  необходим для переноса МТНФ из спинномозговой жидкости в паренхиму головного мозга [2, 3]. В отсутствие FOLR $\alpha$  перенос МТНФ через гематоэнцефалический барьер могут осуществлять иные транспортеры – переносчик восстановленных фолатов и протон-сопряженный транспортер фолатов, однако из-за крайне низкой аффинности этих молекул к МТНФ в такой ситуации требуется поддерживать высокие концентрации МТНФ в плазме крови (приемом

высоких доз фолиновой кислоты) [2, 3]. Вместе с тем последующая доставка экзосом, содержащих MTHF, из спинномозговой жидкости в паренхиму мозга скорее всего осуществляется исключительно с помощью FOLR $\alpha$ , и этим можно объяснить факт неполной ремиссии пациентов несмотря на приём высоких доз фолиновой кислоты и несмотря на нормализацию уровней MTHF в СМЖ [2, 3, 12]. Поскольку даже назначением высоких доз фолиновой кислоты обычно не удается полностью скомпенсировать недостаток рецепторов FOLR $\alpha$ , требуется разработка новых терапевтических стратегий. Они могут включать введение FOLR $\alpha$ -позитивных экзосом в спинномозговую жидкость, согласно предложению, сделанному группой Grapp et al. [3]. Учитывая недавние достижения в развитии генной терапии, этот путь, безусловно, также очень привлекателен.

Несмотря на то, что оба сиблинга являлись носителями одного и того же гомозиготного патогенного варианта гена *FOLR1*, у них наблюдались различия в фенотипе, поскольку у старшего сиблинга болезнь развилась в более раннем возрасте и протекала тяжелее, чем у младшего. Было выдвинуто предположение, что вариабельность фенотипической тяжести заболевания, наблюдающаяся даже у людей с одинаковыми патогенными вариантами *FOLR1*, может отражать индивидуальные различия сроков деактивации фетального FOLR $\beta$ , различную силу воздействия FOLR $\beta$ , различия в остаточных функциях FOLR $\alpha$ , либо различную пропускную способность альтернативных механизмов фолатного транспорта [2]. Она также может являться следствием того, что фолаты гипотетически вносят вклад в формирование миелиновых оболочек посредством участия в различных процессах [2, 5]. У наших пациентов признаки поражения периферических нервов отсутствовали, в то время как в научной литературе у трёх пациентов была описана периферическая нейропатия, что указывает на возможную связь между FOLR $\alpha$  и гомеостазом шванновских клеток [2, 10]. Независимо от конкретных задействованных патогенетических механизмов, фолиновая кислота представляет собой единственное средство болезнью-модифицирующей терапии клинических и радиологических проявлений церебральной фолатной недостаточности, и описанные случаи демонстрируют важность раннего начала лечения для купирования патологических отклонений.

## Заключение

Нами представлен отчет о новом патогенном варианте гена *FOLR1*, обнаруженном у двух сиблингов из Сербии, клинические симптомы и картина отклонений на МРТ-снимках мозга которых согласовывалась с диагнозом нейродегенерации, вызванной недостаточностью церебрального транспорта фолата. Мы также описали ответ пациентов на терапию и результаты контрольных осмотров за длительный период, внося таким образом вклад в массив опубликованной информации о естественном течении заболевания. Младший сиблинг является первым представленным в литературе пациентом, у которого назначение фолиновой кислоты перорально позволило добиться полной ремиссии как клинических проявлений, так и радиологических отклонений на снимках мозга, что указывает на то, что для терапевтического воздействия может быть достаточно раннего назначения оральной формы препарата, а не форм с более инвазивными способами применения.

Более того, при обнаружении у пациента гипомиелинизации с неясной генетической этиологией требуется немедленный анализ гена *FOLR1*, который также должен быть включен во все генетические панели по анализу причин лейкодиетрофии, чтобы обеспечить раннее начало терапии фолиновой кислотой и улучшить клинический исход. Наконец, описанные случаи свидетельствуют о необходимости обеспечения всеобщего доступа к генетическому тестированию. Это позволит оперативно диагностировать заболевания, допускающие возможность терапии, и добиваться оптимальных результатов благодаря раннему началу лечения.

## Сокращения

*FOLR1* – ген фолатного рецептора альфа  
FOLR $\alpha$  – фолатный рецептор альфа

FOLR $\beta$  – фолатный рецептор бета  
MTHF – 5-метилентетрагидрофолат  
СМЖ – спинномозговая жидкость  
МРТ – магниторезонансная томография  
МРС – магниторезонансная спектроскопия  
ПЭП – противоэпилептический препарат

### **Благодарности**

Авторы благодарят пациентов и их семью за участие в исследовании.

### **Вклад**

Авторы AP, GB, RS выдвинули идею осуществления работы и участвовали в разработке схемы исследования и в координации проведения исследования; авторы AP, GB, RS, TP, SP, IT, TR, SG, JO, LTT осуществили критический пересмотр рукописи для анализа её интеллектуального содержания; авторы AP, SP осуществили обзор литературы и составили первый черновик рукописи, который был завершен и доработан авторами GB, RS, TP, IT, TR, SG, JO, LTT; авторы AP, TR осуществили клинические обследования пациентов; авторы AP, TR, SG, JO, GB, RS, SP осуществили сбор и интерпретацию радиологических данных; авторы GB, IT, TP, SP, LTT выполнили генетические исследования и проанализировали полученные результаты. Все авторы ознакомились с окончательным вариантом рукописи и одобрили его.

### **Финансирование**

Исследование было профинансировано грантами Канадского института исследований в области здравоохранения (377869, 426534). Автор G.B. получил награду «Clinical Research Scholar Junior 1» от некоммерческой организации «Fonds de Recherche du Québec–Santé» (FRQS) (2012-2016), награду «New Investigator Salary Award» от Канадских институтов исследований в области здравоохранения (2017-2022), и награду «Clinical Research Scholar Senior» от FRQS (2022-2025). Автор S.P. получил поддержку в виде докторской стипендии FRQS, докторской стипендии от фонда Fondation du Grand défi Pierre Lavoie, именную стипендию «F.S.B. Miller Fellowship» от Медицинского факультета Макгиллского университета, и студенческую стипендию «Desjardins Studentship in Child Health Research» от Исследовательского института при Центре здравоохранения при Макгиллском университете. Вклад Т.Р. и I.T. в работу стал возможен благодаря щедрым пожертвованиям, которые были получены Исследовательским институтом Чилдренс Мерси и программой «Геномные решения для детей» при медицинском центре Чилдренс Мерси Канзас Сити. Автор Т.Р. возглавляет почетную кафедру детской геномной медицины «Dee Lyons/Missouri».

### **Доступность данных и материалов.**

Анонимизированные данные, лежащие в основе полученных в данном исследовании результатов и не опубликованные в тексте статьи, будут предоставлены автором, отвечающим за корреспонденцию, в ответ на обоснованный запрос.

### **Декларации**

#### **Соответствие этическим нормам и получение согласия на участие**

Исследование было осуществлено в согласии с положениями Хельсинской декларации 1964 года с учетом позднейших поправок. Оно было одобрено экспертным советом Детской неврологической и психиатрической больницы при Белградском университете (код экспертного совета: 1-48/3-2016), а также исследовательскими экспертными советами Центра здоровья при Университете Макгилла и Детской больницы Монреаля (11-105-PED и 2019-4972).



## **Конфликт интересов**

Автор G.V. выполнял/выполняет функции консультанта компаний Passage Bio Inc (2020-2022) и Ionis (2019). Она выполняла/выполняет роль одного из исследователей в исследовательском центре(центрах), принимающем/принимавшем участие в исследовании: компании Ionis, связанном с болезнью Александра (2021-настоящее время); компании Shire/Takeda, связанном с метахроматической лейкодистрофией (2021-настоящее время); компании Passage Bio, связанном с генной терапией для болезни Краббе и GM1-ганглиозидозов (2021-настоящее время); Университета Пенсильвании, спонсируемом компанией Passage Bio и посвященном естественному течению GM1-ганглиозидозов (2021-настоящее время); компании Bluebird Pro, посвященном естественному течению адренолейкодистрофии и терапии методом пересадки гемопоэтических стволовых клеток (2019); а также роль младшего исследователя в исследовательском центре/центрах, участвующих в исследовании: компании Regenxbio, связанном с генетической терапией мукополисахаридоза II типа (2021-настоящее время); компании Denali, связанном с мукополисахаридозом II типа (2022-настоящее время). Она получала неограниченные гранты на образование от компании Takeda (2021-2022). Она является членом научно-консультативного совета в Фонде исследования болезни Пелицеуса – Мерцбахера (Pelizaeus-Merzbacher Foundation), членом Научно-клинического консультативного совета в Фонде Yala (Yala Foundation), и председателем Медико-научного консультативного совета в Объединенном фонде исследования лейкодистрофии (United Leukodystrophy Foundation). Она является членом Консорциума по исследованию исчезающего белого вещества (Vanishing White Matter Consortium), консорциума MLC, Клинико-консультативного совета H-ABC, а также председателем Консорциума по исследованию POLR3-связанной (4H) лейкодистрофии (POLR3-related (4H) Leukodystrophy Consortium). Она входит в редакторские советы журналов Neurology Genetics, Frontiers in Neurology – Neurogenetics, Journal of Medical Genetics. Автор L.T.T. в настоящее время участвует в управлении спонсированными клиническими исследованиями на уровне клинических центров для компании Ionis Pharmaceuticals (клиническое исследование, связанное с болезнью Александра, 2021-настоящее время), Passage Bio (исследования, связанные с болезнью Краббе и GM1-ассоциированным ганглиозидозом, 2021-настоящее время), и Teva Pharmaceuticals (клинические исследования, связанные с хронической и эпизодической мигренью, 2022-настоящее время). Еще несколько спонсируемых клинических исследований находятся на разных стадиях подготовки. Автор также участвует в управлении исследованием естественного течения GM1-ассоциированного ганглиозидоза, спонсируемым Университетом Пенсильвании и компанией Passage Bio. Остальные авторы не сообщают о каких-либо конфликтах интересов.

## **Информация об авторах**

### **Авторы и аффилиация авторов**

<sup>1</sup>Детская психиатрическая и неврологическая больница, Отделение неврологии, Белградский университет, Сербия, Белград, 11000, улица Суботицы, 6А

Ана Потич  
Ana Potic

<sup>2</sup>Отделения неврологии и нейрохирургии, Макгиллский университет, Монреаль, Канада

Стефани Перье, Луань Т. Чан, Женевьева Бернар  
Stefanie Perrier, Luan T. Tran, Genevieve Bernard

<sup>3</sup>Программа детского здравоохранения и развития человека, Исследовательский институт при Центре здравоохранения Макгиллского университета, Монреаль, Канада

Стефани Перье, Луань Т. Чан, Женевьева Бернар  
Stefanie Perrier, Luan T. Tran, Genevieve Bernard

<sup>4</sup>Университетская детская больница, Отделение радиологии, Белградский университет, Белград, Сербия

Тияна Радович  
Tijana Radovic

<sup>5</sup>Университетский клинический центр Сербии, Центр радиологии и магниторезонансной томографии, Белградский университет, Белград, Сербия

Светлана Гаврилович  
Svetlana Gavrilovic

<sup>6</sup>Медицинский факультет, Отделение радиологии, Нови-Садский университет, Нови-Сад, Сербия

Елена Остоич  
Jelena Ostojic

<sup>7</sup>Центр геномной медицины, Больница Чилдренс-Мерси, Канзас-Сити, Миссури, США

Изабель Тиффо, Томи Пастинен  
Isabelle Thiffault, Tomi Pastinen

<sup>8</sup>Школа медицины Миссурийского университета, Канзас-Сити, Миссури, США

Изабель Тиффо, Томи Пастинен  
Isabelle Thiffault, Tomi Pastinen

<sup>9</sup>Отделение патологии и лабораторной медицины, Больница Чилдренс-Мерси, Канзас-Сити, Миссури, США

Изабель Тиффо  
Isabelle Thiffault

<sup>10</sup>Медицинская компания «Texas Neurology», Норт-Централ-Экспрессвей, 6080, офис 100, Даллас, штат Техас, США

Рафаэль Шиффман  
Raphael Schiffmann

<sup>11</sup>Отделения неврологии и генетики человека, Макгиллский университет, Монреаль, Канада

Женевьева Бернар  
Genevieve Bernard

<sup>12</sup>Департамент специализированной медицины, Отделение медицинской генетики, Центр здравоохранения Макгиллского университета, Монреаль, Канада

Женевьева Бернар  
Genevieve Bernard

Рукопись получена: 19 января 2023 года, принята к публикации: 5 июля 2023 года.

Статья опубликована в интернете: 13 июля 2023 года.

Переведена на русский: 2023 год (Тимеев Артем Геннадьевич, sukettle@gmail.com)

Русский перевод размещен на сайте «Викитека»: 05 ноября 2023 года.

**Формат цитирования статьи:**

Potic, A., Perrier, S., Radovic, T. et al. Hypomyelination caused by a novel homozygous pathogenic variant in FOLR1: complete clinical and radiological recovery with oral folinic acid therapy and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 18, 187 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02802-6>

## Комментарий издателя

Издательство Springer Nature придерживается нейтральности в отношении утверждений о границах юрисдикций на публикуемых картах, а также в отношении утверждений о принадлежности авторов к институтам.

## Список литературы

1. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R, Dreha-Kulaczewski S, Helms G, Dechent P, et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet.* 2009;**85**(3):354–363. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.08.005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Grapp M, Just IA, Linnankivi T, Wolf P, Lücke T, Häusler M, et al. Molecular characterization of folate receptor 1 mutations delineates cerebral folate transport deficiency. *Brain.* 2012;**135**(Pt 7):2022–2031. doi: 10.1093/brain/aws122. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Grapp M, Wrede A, Schweizer M, Hüwel S, Galla HJ, Snaidero N, et al. Choroid plexus transcytosis and exosome shuttling deliver folate into brain parenchyma. *Nat Commun.* 2013;**4**:2123. doi: 10.1038/ncomms3123. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Ramaekers VT, Segers K, Sequeira JM, Koenig M, Van Maldergem L, Bours V, et al. Genetic assessment and folate receptor autoantibodies in infantile-onset cerebral folate deficiency (CFD) syndrome. *Mol Genet Metab.* 2018;**124**(1):87–93. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Weng Q, Wang J, Wang J, Tan B, Wang J, Wang H, et al. Folate metabolism regulates oligodendrocyte survival and differentiation by modulating AMPK $\alpha$  activity. *Sci Rep.* 2017;**7**(1):1705. doi: 10.1038/s41598-017-01732-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, Farrow EG, Smith LD, Petrikin JE, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci Transl Med.* 2014;**6**(265):265ra168. doi: 10.1126/scitranslmed.3010076. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. *Sci Transl Med.* 2012;**4**(154):154ra135. doi: 10.1126/scitranslmed.3004041. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;**17**(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Ohba C, Osaka H, Iai M, Yamashita S, Suzuki Y, Aida N, et al. Diagnostic utility of whole exome sequencing in patients showing cerebellar and/or vermis atrophy in childhood. *Neurogenetics.* 2013;**14**(3–4):225–232. doi: 10.1007/s10048-013-0375-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Kobayashi Y, Tohyama J, Akiyama T, Magara S, Kawashima H, Akasaka N, et al. Severe leukoencephalopathy with cortical involvement and peripheral neuropathy due to FOLR1 deficiency. *Brain Dev.* 2017;**39**(3):266–270. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Hyland K, Shoffner J, Heales SJ. Cerebral folate deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2010;**33**(5):563–570. doi: 10.1007/s10545-010-9159-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne MC. Neurological improvement following intravenous high-dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR-1

- mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;**20**(5):709–713. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Papadopoulou MT, Dalpa E, Portokalas M, Katsanika I, Tirothoulaki K, Spilioti M, et al. Cerebral folate deficiency in two siblings caused by biallelic variants including a novel mutation of *FOLR1* gene: intrafamilial heterogeneity following early treatment and the role of ketogenic diet. *JIMD Rep*. 2021;**60**(1):3–9. doi: 10.1002/jmd2.12206. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Ferreira P, Luco SM, Sawyer SL, Davila J, Boycott KM, Dymont DA. Late diagnosis of cerebral folate deficiency: fewer seizures with folinic acid in adult siblings. *Neurol Genet*. 2015;**2**(1):e38. doi: 10.1212/NXG.000000000000038. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Tabassum S, AlAsmari A, AlSaman AA. Widening the phenotypic spectrum - Non epileptic presentation of folate transporter deficiency. *J Clin Neurosci*. 2019;**59**:341–344. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.075. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Karin I, Borggraefe I, Catarino CB, Kuhm C, Hoertnagel K, Biskup S, et al. Folinic acid therapy in cerebral folate deficiency: marked improvement in an adult patient. *J Neurol*. 2017;**264**(3):578–582. doi: 10.1007/s00415-016-8387-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Zhang C, Deng X, Wen Y, He F, Yin F, Peng J. First case report of cerebral folate deficiency caused by a novel mutation of *FOLR1* gene in a Chinese patient. *BMC Med Genet*. 2020;**21**(1):235. doi: 10.1186/s12881-020-01162-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Brunetti S, Malerba L, Giordano L, Parrini E, Guerrini R, Palumbo G, et al. Cerebral folate transporter deficiency syndrome in three siblings: Why genetic testing for developmental and epileptic encephalopathies should be performed early and include the *FOLR1* gene. *Am J Med Genet A*. 2021;**185**(8):2526–2531. doi: 10.1002/ajmg.a.62345. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Al-Baradie RS, Chaudhary MW. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences*. 2014;**19**(4):312–316. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Pérez-Dueñas B, Toma C, Ormazábal A, Muchart J, Sanmartí F, Bombau G, et al. Progressive ataxia and myoclonic epilepsy in a patient with a homozygous mutation in the *FOLR1* gene. *J Inherit Metab Dis*. 2010;**33**(6):795–802. doi: 10.1007/s10545-010-9196-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Toelle SP, Wille D, Schmitt B, Scheer I, Thöny B, Plecko B. Sensory stimulus-sensitive drop attacks and basal ganglia calcification: new findings in a patient with *FOLR1* deficiency. *Epileptic Disord*. 2014;**16**(1):88–92. doi: 10.1684/epd.2014.0629. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Kanmaz S, Simsek E, Yilmaz S, Durmaz A, Serin HM, Gokben S. Cerebral folate transporter deficiency: a potentially treatable neurometabolic disorder. *Acta Neurol Belg*. 2021 doi: 10.1007/s13760-021-01700-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Mafi S, Laroche-Raynaud C, Chazelas P, Lia AS, Derouault P, Sturtz F, et al. Pharmacoresistant epilepsy in childhood: think of the cerebral folate deficiency, a treatable disease. *Brain Sci*. 2020;**10**(11):762. doi: 10.3390/brainsci10110762. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Plecko B, Steinfeld R. Disorders of vitamin metabolism. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. *Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 6th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2017: e943.
25. Opladen T, Blau N, Ramaekers VT. Effect of antiepileptic drugs and reactive oxygen species on folate receptor 1 (*FOLR1*)-dependent 5-methyltetrahydrofolate transport. *Mol Genet Metab*. 2010;**101**(1):48–54. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.05.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Widman G, Stoffel-Wagner B, Weller M, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann Neurol*. 2011;**69**(2):352–359. doi: 10.1002/ana.22229. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

27. van der Knaap MS, Pouwels PJW. Magnetic resonance spectroscopy: basic principles and application in white matter disorders. In: van der Knaap MS, Valk J, editors. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. 3. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg; 2005. pp. 859–888. [[Google Scholar](#)]