

Церебральная фолатная недостаточность у двух сиблингов, вызванная биаллельными вариантами гена FOLR1, включающими одну ранее неизвестную мутацию: внутрисемейная гетерогенность симптомов после ранней инициации терапии и роль кетогенной диеты

Maria T. Papadopoulou^{1,ORCID}, Efterpi Dalpa¹, Michalis Portokalas¹, Irene Katsanika², Katerina Tirothoulaki², Martha Spilioti³, Spyros Gerou⁴, Barbara Plecko⁵, Athanasios E. Evangeliou¹

(Мария Т. Пападопулу, Эфтерпи Далпа, Михалис Портокалас, Ирен Катсаника, Катерина Тиротулаки, Марта Спилиоти, Спирос Геру, Барбара Плеко, Атанасиус Евангелиу)

1. Отделение детской неврологии и наследственных метаболических заболеваний, 4-е педиатрическое отделение, Университет Аристотеля в Салониках, Больница общего профиля им. Папагеоргиу, Салоники, Греция.
2. Отделение диетологии и нутрициологии, Больница общего профиля им. Папагеоргиу, Салоники, Греция.
3. Первое неврологическое отделение, Университет Аристотеля в Салониках, Больница АНЕРА, Салоники, Греция.
4. Analysis Medical SA, Салоники, Греция.
5. Отделение педиатрии и подростковой медицины, Подразделение общей педиатрии, Медицинский университет города Грац, Грац, Австрия.

Адрес для корреспонденции

Athanassios Evangeliou, 4th Department of Paediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, 'Papageorgiou' General Hospital, Ring Road Nea Efkarpia, 56403, Thessaloniki, Greece. Email: aeevange@auth.gr

[Проверить обновления статьи](#)

Редактор издания, ведущий переписку: Brian Fowler (Брайан Фоулер)

Первая публикация: 04 июня 2021 года, <https://doi.org/10.1002/jmd2.12206>

Настоящая статья является статьей с открытым доступом, распространяемой согласно с положениями и условиями лицензии Creative Commons Attribution, позволяющей использование, распространение и воспроизведение материала на любом носителе при условии включения надлежащим образом оформленной ссылки на исходный материал. © 2021, коллектив авторов. Журнал JIMD Reports публикуется компанией John Wiley & Sons Ltd от имени SSIEM («Общество исследования врожденных нарушений метаболизма»).

Аннотация

Мутации гена FOLR1, кодирующего фолатный рецептор альфа (FRa), представляют собой редко отмечаемую причину церебральной фолатной недостаточности (ЦФН), нейрометаболического расстройства, которое наследуется по рецессивному типу и потенциально поддается терапии. При первичном осмотре у пациентов обычно отмечают задержку психического развития, эпилептические судороги, дискинезии и задержку миелинизации нервных волокон. В настоящей работе мы расширяем фенотипический и генотипический спектры заболевания, представляя первое описание двух sibлингов греческой национальности, у которых в гене FOLR1 было выявлено сложное гетерозиготное поражение, включающее ранее известную мутацию (p.Cys65Trp) и мутацию, еще не описанную в научной литературе (p.Trp143Arg, вариант 3-го класса по классификации Американского общества генетики человека ASHG). Отличительной чертой старшего sibлинга является то, что резистентные к фармакотерапии эпилептические спазмы у ребенка начались уже по завершении младенчества. Наблюдался относительно хороший терапевтический ответ на кетогенную диету, назначенную в дополнение к топирамату и вальпроату. Дальнейшее улучшение состояния было отмечено при добавлении к этой схеме фолиниевой кислоты. В то время как терапевтическое воздействие фолиниевой кислоты при данном заболевании хорошо известно, эффективность комбинирования фолиниевой кислоты с кетогенной диетой требует дальнейшей оценки. Тем не менее, мы полагаем, что о таком сочетании стоит задуматься при дебюте терапевтически-резистентной эпилепсии на фоне ЦФН. У младшего sibлинга заболевание было диагностировано на стадии раннего проявления симптомов, тогда же была назначена фолиниевая кислота. У обоих пациентов на момент постановки диагноза были умеренно снижены, по сравнению с возрастными нормами, уровни 5-метилтетрагидрофолата в СМЖ. У старшего sibлинга (уже получавшего терапию при первом сборе анализа) средний уровень составлял 19 нмоль/л (норма: 44-122 нмоль/л), у младшего – 49 нмоль/л (норма: 63-122 нмоль/л). После назначения фолиниевой кислоты уровни вернулись в норму.

РЕЗЮМЕ

В случаях фармакорезистентной эпилепсии на фоне FOLR1-обусловленной церебральной фолатной недостаточности (FOLR1-ЦФН) допустимо рассмотрение кетогенной диеты в качестве дополнения к противоэпилептическим препаратам и/или фолиниевой кислоте. При раннем назначении фолиниевая кислота представляет собой болезнь-модифицирующую терапию. Снижение концентрации 5-MTHF в СМЖ оценивается относительно возрастных норм, и степень такого снижения может оказаться слабой или умеренной, особенно у более юных пациентов и на ранних стадиях болезни.

Ключевые слова: церебральная фолатная недостаточность, эпилептические спазмы, фолиниевая кислота, FOLR1, FRa, кетогенная диета.

1 ВВЕДЕНИЕ

Фолиевая кислота – водорастворимый витамин группы В, который в процессе восстановления в организме человека преобразуется в несколько метаболитов (дигидрофолат, тетрагидрофолат, фолиниевая кислота, 10-формилтетрагидрофолат, 5,10-метилентетрагидрофолат, 5-метилтетрагидрофолат и др.). Все они играют важные роли в качестве кофакторов или коферментов в ходе различных метаболических процессов, протекающих

при репарации ДНК, экспрессии генов, метаболизме аминокислот/нейромедиаторов, а также при биосинтезе пурина и пиримидина и образовании холина – процессов, незаменимых для правильной миелинизации.[1] 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF) является основной транспортируемой в организме формой фолата, перенос которой обеспечивается несколькими транспортными системами, в том числе переносчиком восстановленных

фолатов (RFC) и протон-сопряженным транспортером фолатов (PCFT). 5-MTHF пересекает гематоэнцефалический барьер за счет связывания с фолатным рецептором альфа (FRa), обладающим высокой аффинностью к 5-MTHF и расположенным на поверхности эпителиальных клеток сосудистого сплетения. 5-MTHF служит основным источником фолата в центральной нервной системе.[2] Церебральная фолатная недостаточность (ЦФН) была впервые описана менее 20 лет назад как нейрометаболическое заболевание, характеризующееся низкой концентрацией 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) в спинномозговой жидкости (СМЖ) на фоне нормальной концентрации фолата в системном кровообращении.[3] ЦФН является состоянием, которое потенциально поддается коррекции, судя по сообщениям о снижении симптомов у пациентов при назначении фолиевой кислоты.[4]

Список заболеваний, рассматриваемых в ходе дифференциальной диагностики ЦФН, включает в себя несколько первичных и вторичных состояний, при которых может нарушаться транспорт,

2 ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

На обследование поступила девочка в возрасте 19 месяцев, направленная в наше отделение в связи с наблюдающейся задержкой развития, гипотонусом и слабовыраженной атаксией. В семейном, перинатальном и личном анамнезе пациентки не было отмеченоотягощающих факторов, ее развитие протекало в пределах возрастных норм до 11 месяцев, и, помимо вышеуказанных жалоб, результаты медицинского осмотра были в пределах нормы (окружность головы (ОГ): 45.5 см, 10-25-я процентиля). Первичные результаты лабораторных анализов и метаболические показатели были в пределах нормы, в то время как на МРТ-снимках наблюдалась

метаболизм и регенерация 5-MTHF в центральной нервной системе.[5] Список первичных состояний включает в себя врожденные нарушения транспорта и метаболизма фолатов, такие как недостаточность метилтетрагидрофолатредуктазы, дигидрофолатредуктазы, метилтетрагидрофолатсинтазы, и патологии фолатного рецептора альфа. Среди наиболее частых причин вторичной ЦФН – синдром Кернса-Сейра и другие митохондриальные заболевания, недостаточность серина, пиридоксин-зависимая эпилепсия и наличие антител к фолатному рецептору альфа (FRa).[1, 5] В то время как более тяжелая форма ЦФН развивается при первичных дефектах, слабовыраженные и умеренно-выраженные формы ЦФН были описаны при более чем 30 неврологических и генетических состояниях, среди которых синдром Ретта, синдром Экарди-Гутьер, гипоксия ЦНС, эпилептические синдромы, но они были отмечены также и при назначении противоэпилептических и иных препаратов.[6]

задержка миелинизации (рисунок 1 А, В). В возрасте 2 лет произошел значительный регресс развития (потеря речи и навыков имитации, усугубление атаксии, потеря способности стоять, потеря мелких моторных навыков – таких, как способность к самостоятельному приему пищи, и развитие аутичного поведения), еще через 2 месяца у пациентки развились эпилептические спазмы, отмечаемые по несколько раз в день в виде кластеров, вкпе с отклонениями на ЭЭГ-записях фоновой активности мозга (рисунок 2А). Округлость головы оставалась в пределах нормы (47 см, от 10-й до 25-й процентиля).

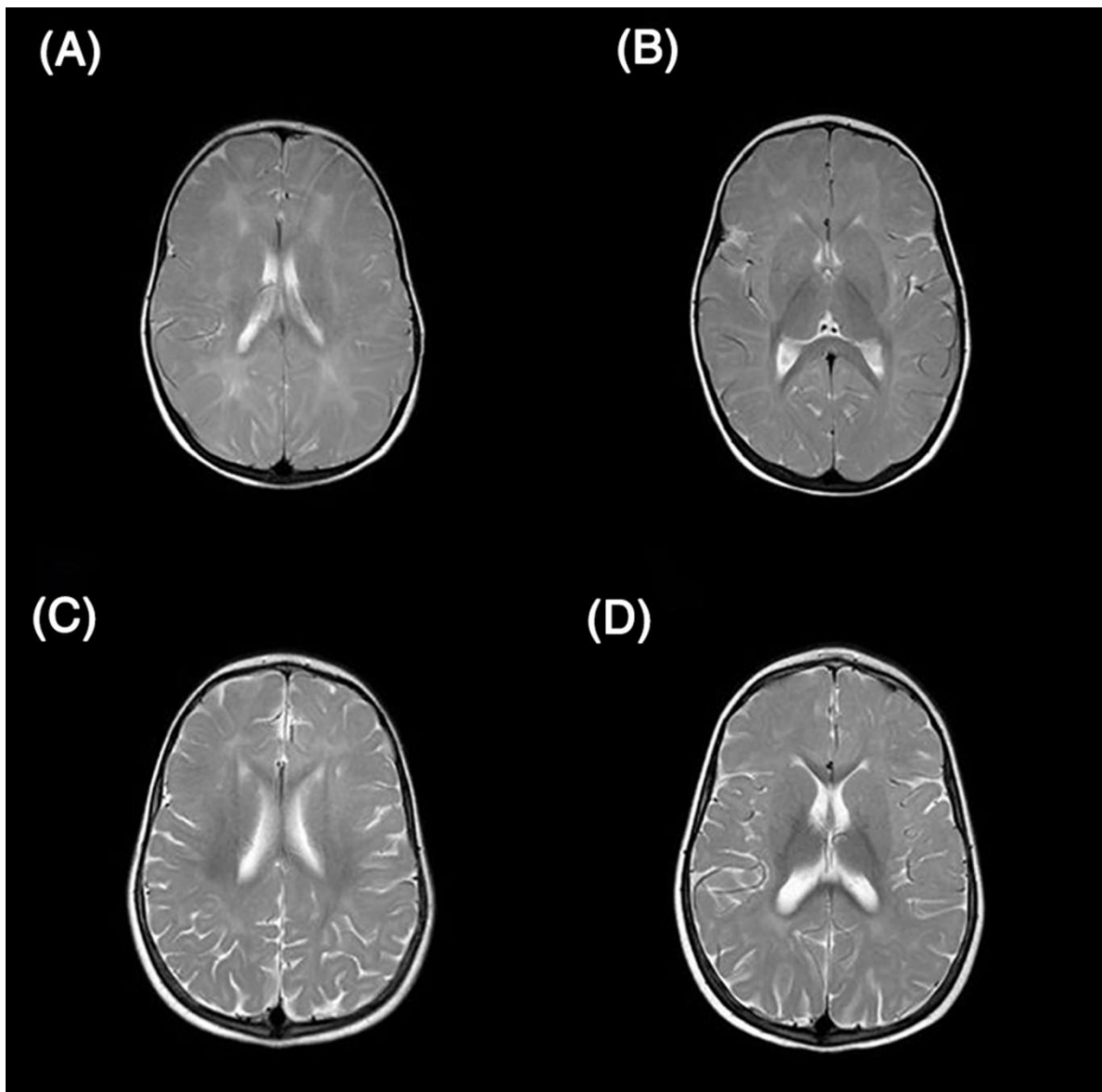


РИСУНОК 1. На T2-взвешенных МРТ-снимках (А и В) сиблинга №1 видна задержка миелинизации субкортикального и перивентрикулярного белого вещества в возрасте 19 месяцев при сохранении нормальной структуры ЦНС. Снимки С и D демонстрируют сохраняющееся аксональное поражение в возрасте 3 месяцев, через 6 месяцев после назначения фолиевой кислоты, на фоне улучшения клинического состояния пациентки.

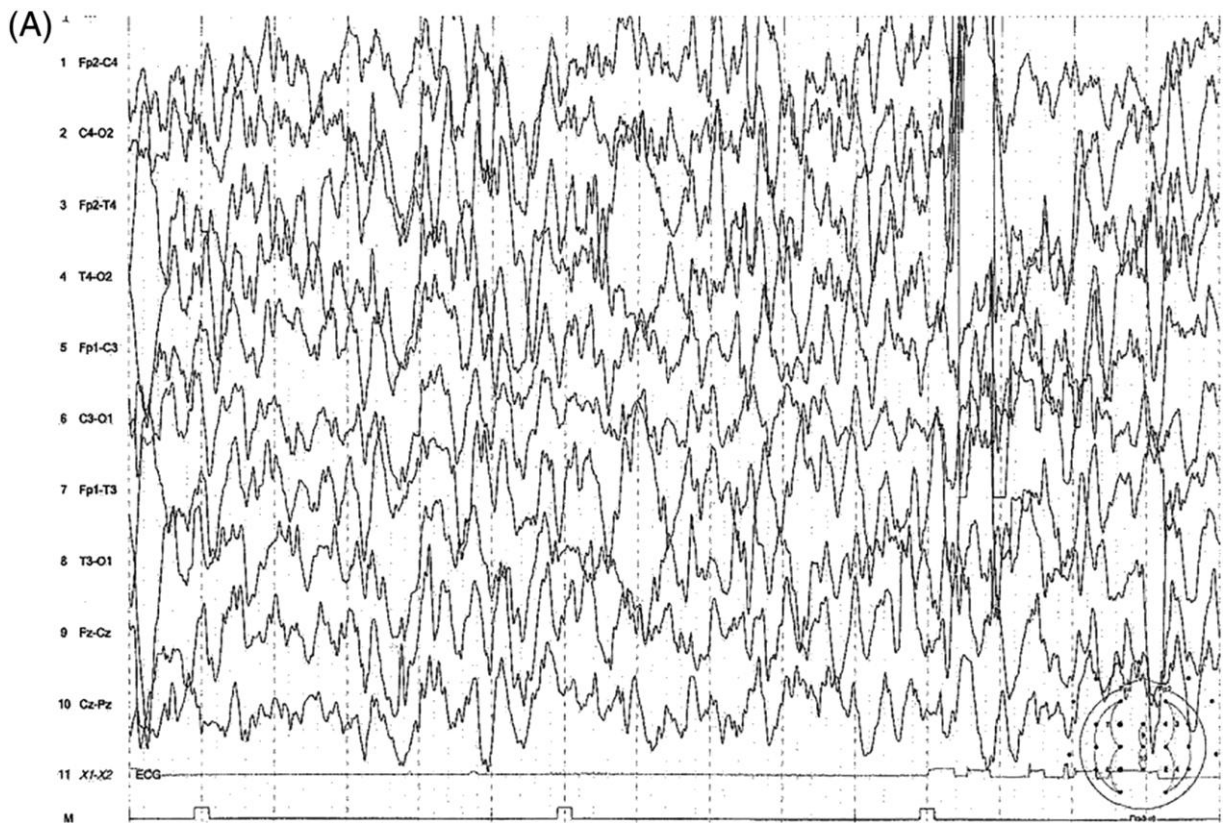


РИСУНОК 2. (А): на записи межприступной ЭЭГ у старшего сиблинга в возрасте 22 месяцев видна активность, напоминающая гипсаритмию. Характерные черты активности – наличие тета/дельта волн со слабой пространственно-временной организацией, прерываемых мультифокальными разрядами, и то и дело возникающие гипсаритмические эпизоды. (В и С): T2-взвешенные МРТ-снимки мозга сиблинга №2 в возрасте 18 месяцев, через несколько месяцев после начала орального приема фолиниевой кислоты. Картина замедленной миелинизации схожа с таковой у сестры мальчика, хотя у него на осмотре выявлялась лишь легкая задержка психического развития и атаксия.

Эпилептические спазмы демонстрировали устойчивость к лекарствам, и в последующие несколько месяцев у пациентки развились дополнительные типы приступов, которые лишь частично поддавались воздействию противоэпилептических препаратов (таблица 1/дополнительный файл 1). Кетогенная диета (КД), назначенная через 3 месяца после начала приступов в качестве меры, дополняющей вальпроат и топирамат, привела к дополнительному снижению частоты приступов на 50% (частота, равная приблизительно 10 эпизодам в сутки, сменилась частотой в 5 эпизодов в сутки), а также к снижению тяжести приступов, и это значительно повысило качество повседневной жизни пациентки. Тем временем повторное исследование метаболических показателей, включавшее в себя анализ спинномозговой жидкости на содержание органических кислот, аминокислот, и нейромедиаторов (но без 5-MTHF) не дало решающей информации. Анализ содержания фолиевой кислоты в плазме крови выявил концентрацию на нижней границе нормы (4.5 нг/мл), и назначение фолиевой кислоты перорально в дозировке 1 мг/сутки положительно сказалось на развитии пациентки, по словам родителей. Из-за возникшего подозрения на наличие ЦФН в связи с задержкой миелинизации, атаксией и эпилепсией пациентке также была назначена фолиевая кислота перорально в дозировке 3 мг/кг/сутки, и это привело к улучшению социальных взаимодействий и двигательных навыков. Полноэкзомное секвенирование выявило две сложные гетерозиготные мутации гена FOLR1, а именно NM_016725: c.195C > G (p.Cys65Trp) и c.427 T > A (p.Trp143Arg). Каждый из родителей являлся носителем одного из вариантов, при этом старшая сестра пациентки унаследовала лишь отцовскую мутацию. Из-за слишком низкой для ее возраста концентрации 5-MTHF в СМЖ (19 нмоль/л, границы нормы: 44-122 нмоль/л) и недостаточного терапевтического ответа на фолиевую кислоту, получаемую перорально в дозировке 3-5 мг/кг/сутки на протяжении 3 месяцев, пациентке была назначена схема с внутривенным введением кальция фолината (10 мг/кг/сутки) три дня в неделю с

тщательным контролем лабораторных показателей и клинического состояния. Было отмечено немедленное улучшение клинического состояния пациентки, выражавшееся в снижении частоты приступов (около 1 приступа в сутки), возобновлении способности ходить с поддержкой, восстановлении навыков имитации, зрительного контакта и, в некоторой степени, вербального общения в последующие 2 месяца. При внутривенном введении препарата не было отмечено острых нежелательных явлений, однако была выявлена легкая нейтропения (~3.500-4.500 лейкоцитов, 900-1100 нейтрофилов/мкл), которая, ввиду негативных результатов тщательного этиологического анализа, была, вероятно, связана с терапией. Ввиду того, что ни одно терапевтическое воздействие, за исключением кетогенной диеты и фолиевой кислоты, не оказывали влияния на течение эпилепсии, была предпринята попытка постепенно отменить все противоэпилептические препараты. Отмена увенчалась успехом, не приведя к изменению ни в частоте, ни в типе, ни в длительности приступов. После 4 месяцев внутривенной терапии фолиномом кальция было отмечено медленное, но непрерывное улучшение состояния пациентки (восстановление навыка ходьбы с поддержкой, использование некоторого количества слов), стабилизация частоты приступов (менее 1 в сутки). МРТ-исследование мозга, проведенное в возрасте 2.5 лет, подтвердило гипомиелинизацию, не выявив дополнительных изменений (рисунок 1С, D), а концентрация 5-MTHF в спинномозговой жидкости пациентки повысилась до 52 нмоль/л.

ТАБЛИЦА 1. Сводка основных показателей и результатов последующего наблюдения пациентов.

	Возраст (последний осмотр/начало симптомов)	Симптомы/признаки	Эпилепсия (тип приступов/возраст начала)	Изначальный ответ на противосеппелт. терапию	Анализ СМЖ (на момент постановки диагноза)	Терапия на момент последнего осмотра	Последующее наблюдение
Сиб. №1	3.5 года/15 месяцев	Гипотонус, атактическая походка, регресс развития, признаки аутизма, гипомиелинизация (МРТ мозга)	В основном эпилептические спазмы, абсансы, тонические, генерализованные тонико-клонические / 26 месяцев	Вигабатрин, кортикостероиды, вальпроат, топирамат (резистентность). Фолиевая кислота, В6 (временный частичный ответ на терапию). Кетогенная диета (снижение приступов на >50%).	5-МТНФ: 19 нмоль/л (норма: 44-122 нмоль/л), 5Н1АА: 172 нмоль/л (норма: 170-490 нмоль/л), НВА: 481 нмоль/л (норма: 344-906)	Кетогенная диета (3.5:1), фолиниевая кислота перорально 6 мг/кг/сутки + фолинат кальция в/в 2 р/неделю, 10 мг/кг	<1 приступа/сутки, атаксия, легкая спастичность, медленное восстановление некоторых показателей развития
Сиб. №2	2 года/12 месяцев	Гипотонус, легкая дискинезия, черты аутизма, гипомиелинизация (МРТ мозга)	-	-	5-МТНФ: 49 нмоль/л (норма: 63-122 нмоль/л)	Фолиниевая кислота перорально, 6 мг/кг/сутки	Ходит без посторонней помощи/использует небольшое количество слов/прогресс в развитии

Сокращения: 5Н1АА, 5-гидроксииндолуксусная кислота; ГТКС - генерализованные тонико-клонические судороги; НВА, гомованилиновая кислота; ТРМ, топирамат; КД, кетогенная диета; VGB, вигабатрин; VPA, вальпроат.

Сложные гетерозиготные мутации гена FOLR1 были также выявлены у младшего брата пациентки. Концентрация 5-MTHF в спинномозговой жидкости брата на момент постановки диагноза составила 49 нмоль/л (нормальный возрастной диапазон: 63-122 нмоль/л[7]). Развитие мальчика не выходило за рамки возрастной нормы до 1-летнего возраста, однако примерно к этому возрасту возникли опасения по поводу произвольных движений и относительного замедления процесса развития. Ему был немедленно назначен фолиат кальция перорально (в начальной дозировке 2 мг/кг/сутки). По достижении 18-месячного возраста были заметны дискинетические проявления и черты стереотипии, однако он ходил без посторонней помощи, выполнял простые указания, использовал небольшое количество слов, и демонстрировал хорошие навыки невербального общения. У него ни разу не было отмечено эпилептических

3 ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации гена FOLR1 (OMIM #613068), кодирующего фолатный рецептор альфа, являются редкой причиной развития церебральной фолатной недостаточности: на данный момент представлено 23 описания случаев.[5] Это заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, было впервые описано в 2009 году группой Steinfeld et al.[8], сообщившей о двух немецких сиблингах со сложным гетерозиготным поражением гена, составным из двух нонсенс-мутаций, и одном итальянском пациенте с гомозиготной дупликацией внутри гена FOLR1. Факты нарушения транскрипции и сильно сниженной экспрессии FRa были подтверждены с помощью биохимических методов у всех трех пациентов, у которых также наблюдались схожие черты на снимках мозга и схожие клинические признаки; после назначения фолиевой кислоты перорально у всех трех пациентов было отмечено некоторое улучшение состояния.[8]

Мы сообщаем о двух первых обнаруженных в Греции сиблингах, у которых было выявлено сложное гетерозиготное поражение гена FOLR1

приступов. Его исходная электроэнцефалограмма не содержала отклонений, однако на момент постановки диагноза на МРТ-снимках его мозга наблюдалась картина длительной задержки процесса миелинизации (рисунок 2В, С, таблица 1). В соответствии с наблюдаемым клиническим ответом дозировку получаемого перорально фолиата кальция повысили до 6 мг/кг/сутки, после чего повторный анализ СМЖ выявил концентрацию 5-MTHF в рамках возрастной нормы (71 нмоль/л, нормальный диапазон: 44-122 нмоль/л).

Процесс роста у обоих сиблингов в настоящее время протекает нормально, у них отмечается нормальная окружность головы и отсутствуют нарушения зрения и слуха. Каждые три месяца производится клиническая оценка их состояния и контроль биохимических показателей.

миссенс-мутациями, унаследованными от здоровых, не состоящих в родстве родителей греческого происхождения. Мутация, носителем которой является отец, с.195C > G (p. Cys65Trp), была ранее описана в литературе у пациента из Азербайджана, являвшегося гомозиготным носителем.[9] Напротив, миссенс-мутация, обнаруженная у матери, с.427 T > A (p.Trp143Arg), ранее была неизвестна. В согласии с классификацией ASHG,[10] вариант с.427 T > A (p.Trp143Arg) был сочтен вариантом 3 класса – вариантом неясного значения; следовательно, интерпретировать его наличие следует с осторожностью. Вместе с тем в пользу его патогенности говорит исследование «in silico» с помощью инструментов предсказательного анализа; фенотип пациентов; сниженная относительно возрастных норм концентрация 5-MTHF в СМЖ пациентов; сложный гетерозиготный характер поражения генома, и косегрегация мутаций с болезнью в рамках семьи. В ходе полноэкзомного секвенирования ген FOLR1 был секвенирован полностью (100%-ное покрытие гена) у всех исследованных лиц, при этом не было выявлено дополнительных мутаций. Более того, данный вариант

отсутствует в международных базах данных (ClinVar, HGMD, 1000GP и других).

Grapp et al. также изучили последствия мутации p.Cys65Trp и других гомозиготных либо сложных гетерозиготных миссенс-мутаций FOLR1 у 7 пациентов. Они сообщили, что причиной нарушенного связывания FRa с фолатом является потеря локализации рецептора, который вместо клеточной поверхности ошибочно направляется во внутриклеточные компартменты, причем этот сбой наблюдается даже в случаях очень небольшого снижения экспрессии белка.[9] Спектр проявлений недостаточности рецептора FRa продолжает расширяться, но у пациентов, описанных на данный момент, имеются общие клинические черты и общие признаки на снимках мозга.[11] Наличие бессимптомного периода длительностью от 4 месяцев до 4.5 лет, вероятно, связано с внутриутробной экспрессией фолатного рецептора бета (FRb), обеспечивающего перенос фолата в мозг на ранней послеродовой стадии.[12] Первоначальными симптомами являются двигательные нарушения (гипотония, тремор, атаксия и иные) и задержка развития речи с последующим регрессом развития и появлением эпилептических приступов. В список клинических проявлений также входят раздражительность, спастичность, аутичное поведение, приобретенная микроцефалия (врожденная описана лишь у 1 пациента) и полинейропатия.[5,9]

Эпилептические приступы обычно развиваются после 18-месячного возраста, при этом у пациентов описано несколько типов приступов, включая астатические, тонические, тонико-клонические и атипичные абсансы, а также повторяющиеся эпизоды эпилептического статуса.[5] В случае старшей сестры характерной особенностью оказался дебют эпилепсии в виде эпилептических спазмов и картины активности мозга, напоминающей гипсаритмию. Ввиду такой уникальной клинической картины ей была назначена кетогенная диета. В существующей литературе обнаруживаются очень скудные данные относительно ЭЭГ-активности мозга во время и между приступами (медленная

фоновая активность, мультифокальные разряды, и т.д.) и не содержится ясного ответа на вопрос, эффективен ли какой-либо препарат, помимо фолиниевой кислоты, при FRa-обусловленных приступах.[13] Кетогенная диета, назначенная в качестве дополнительной терапии, оказалась эффективна в отношении терапевтически-резистентной эпилепсии у старшего сиблинга, снизив частоту приступов примерно на 50%, что, возможно, связано с известным положительным воздействием такой диеты на работу митохондрий. После того, как к схеме терапии был добавлен кальция фолинат в пероральной и внутривенной формах, было достигнуто дальнейшее значимое улучшение клинического состояния (дополнительный файл 1).

Нарушение миелинизации становится заметным на ранней стадии заболевания; среди иных отклонений, обычно отмечаемых при сканировании мозга пациентов – атрофия мозга и мозжечка, наличие областей гиперинтенсивности на T2-взвешенных изображениях, и сниженное содержание метаболитов холина/инозитола при анализе методом МР-спектроскопии.[5,9] Серьезная задержка миелинизации была очевидна даже при исследовании младшего брата нашей пациентки, сразу после появления у него легких симптомов заболевания. С другой стороны, ни у одного из сиблингов не было выявлено атрофии мозга. Несмотря на имеющиеся данные о том, что атрофия мозга прогрессирует со временем у пациентов, не получающих терапии,[13] требуются дополнительные исследования, чтобы можно было сказать, что такая особенность связана с фактом ранней диагностики и назначения терапии либо с межиндивидуальными различиями.

Удивительно то, что в возрасте 12 месяцев концентрация 5-MTHF в СМЖ у младшего брата, еще не получавшего терапию, была относительно высока для его возраста, в сравнении с концентрацией у его сестры в возрасте 32 месяцев. Сбор и анализ образцов спинномозговой жидкости обоих сиблингов выполнялись одинаково; на момент постановки диагноза старшая сестра получала кальция фолинат перорально.

Уровни 5-MTHF, выявленные у младшего sibлинга, также оказались выше уровней, наблюдавшихся у описанных ранее пациентов с FOLR1-обусловленной недостаточностью (обычно менее 5 нмоль/л). Различия между аналитическими методами, используемыми в разных странах либо разными группами ученых, в целом нивелируются благодаря соблюдению процедур, стандартизованных на международном уровне.

В ранее опубликованных работах доказан факт постепенного снижения уровней 5-MTHF у нелеченных пациентов с церебральной фолатной недостаточностью.[3,14] Измерение уровней 5-MTHF в образцах плазмы и спинномозговой жидкости 538 пациентов продемонстрировало, что выраженная недостаточность 5-MTHF в СМЖ чаще отмечается при моногенных заболеваниях, таких, как недостаточность FOLR1, в то время как церебральная фолатная недостаточность слабой либо умеренной степени в младенческом возрасте может быть ассоциирована с целым рядом неврологических состояний, и может носить вторичный характер.[14] Умеренное снижение 5-MTHF в СМЖ, выявленное у наших sibлингов, указывает на то, что на основании абсолютных значений концентрации 5-MTHF в СМЖ нельзя провести разграничительную черту между генетическими дефектами, затрагивающими в первую очередь метаболизм фолатов, и вторичными видами церебральной фолатной недостаточности, связанными с иными заболеваниями ЦНС, особенно в случаях, когда забор образцов СМЖ производится в юном возрасте и/или на ранней симптоматической стадии болезни.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы Мария Т. Пападопулу, Эфтерпи Далпа, Михалис Портокалас, Ирен Катсаника, Катерина Тиротулаки, Марта Спилиоти, Спирос Геру, Барбара Плеко, Атанасиус Евангелиу сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы Maria T. Papadopoulou, Martha Spilioti, Spyros Gerou, и Athanassios Evangeliou участвовали в планировании работы. Авторы Maria T. Papadopoulou, Michalis Portokalas, Katerina Tirothoulaki и

По существу, при случаях недостаточности FOLR1 не выявлено четкой корреляции между генетическими-клиническими-нейровизуализационными и биохимическими признаками, и это может сильно затруднять ведение пациентов. Было предложено несколько различных схем супплементации фолиниевой кислотой. В случаях, когда пероральный прием 2-10 мг/кг фолиниевой кислоты не приводит к улучшению клинического состояния, может потребоваться назначение дополнительных еженедельных инъекций фолиниевой кислоты (мы применили схему с введением около 10 мг/кг кальция фолината дважды в неделю с коррекцией дозы в зависимости от терапевтического ответа). Другие эксперты также предлагают вводить 50-100 мг фолиниевой кислоты внутривенно раз в неделю, а определенным пациентам вводить фолиниевую кислоту интратекально.[15] Терапевтический ответ на получение фолиниевой кислоты значительно разнится от человека к человеку, однако даже у взрослых пациентов была доказана польза назначения фолиниевой кислоты.[16] Интерпретация положительного эффекта, отмеченного при назначении фолиниевой кислоты старшему sibлингу, затруднена тем фактом, что препарат сочетали с кетогенной диетой и противосудорожной терапией. Возникает ряд вопросов относительно способа введения препарата/дозировки/выбора формы фолата/негативных последствий терапии. Золотым стандартом, позволяющим потенциально изменить ход болезни, остаются ранняя диагностика и назначение фолиниевой кислоты – об этом можно судить по наблюдениям за семьями, в некоторых из которых терапию назначали на ранней, а в некоторых на поздней стадии.

Athanassios Evangeliou участвовали в ведении пациентов и предоставили важные клинические данные. Авторы Maria T. Papadopoulou, Efterpi Dalpa, Barbara Plecko и Athanassios Evangeliou составили изначальный вариант рукописи. Авторы Michalis Portokalas, Irene Katsanika и Katerina Tirothoulaki тщательно изучили записи пациентов для получения необходимой информации. Автор Spyros Gerou курировал генетическое тестирование и предоставил важную информацию о причинных мутациях. Авторы Efterpi Dalpa, Barbara Plecko и Martha Spilioti также внесли вклад в подготовку и компоновку рукописи, анализируя информацию о пациентах, осуществляя обзор научной литературы и предоставляя экспертные заключения. Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи и одобрили ее представление.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все выполняемые процедуры соответствовали этическим стандартам ответственного комитета по экспериментам с участием человека (как внутриорганизационным, так и национальным) и положениям Хельсинкской декларации 1975 года в редакции 2020 года. Родители пациентов дополнительно дали свое информированное согласие от имени пациентов в отношении использования идентифицирующей информации. Этот документ доступен по запросу. Все данные и изображения, являющиеся частью настоящего отчета, доступны по запросу к автору, отвечающему за переписку.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Имя файла	Описание
jmd212206-sup-0001-Supinfo.pdf, документ в формате PDF, 459.9 KB	Приложение S1. Вспомогательная информация

Внимание: издатель не несет ответственности за содержание и функциональность какой-либо вспомогательной информации, предоставленной авторами. Все запросы (за исключением запросов, касающихся отсутствующей информации) следует направлять автору статьи, отвечающему за переписку.

Формат цитирования статьи: Papadopoulou MT, Dalpa E, Portokalas 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 Reports. 2021;60:3–9. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12206>

Перевод на русский язык: Тимеев Артем Геннадьевич, 17 февраля 2022, Екатеринбург

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gordon N. Cerebral folate deficiency. Dev Med Child Neurol. 2009; 51(3): 180- 182. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03185.x>.
2. Djukic A. Folate-responsive neurologic diseases. Pediatr Neurol. 2007; 37(6): 387- 397. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.001>.
3. Ramaekers VT, Opladen T, Heimann G, Blau N. Psychomotor retardation, spastic paraplegia, cerebellar ataxia and dyskinesia associated with low 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid: a novel neurometabolic condition responding to folinic acid substitution. Neuropediatrics. 2002; 33(6): 301- 308. <https://doi.org/10.1055/s-2002-37082>.
4. Ramaekers V, Sequeira JM, Quadros EV. Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. Clin Chem Lab Med. 2013; 51(3): 497- 511. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0543>.

5. Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: analytical tests and differential diagnosis. *J Inher Metab Dis*. 2019; 42(4): 655- 672. <https://doi.org/10.1002/jimd.12092>.
6. Molero-Luis M, Serrano M, O'Callaghan MM, et al. Clinical, etiological and therapeutic aspects of cerebral folate deficiency. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(7): 793- 802. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1055322>.
7. Ormazabal A, García-Cazorla A, Pérez-Dueñas B, et al. Determination of 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid of paediatric patients: reference values for a paediatric population. *Clin Chim Acta*. 2006; 371(1–2): 159- 162. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.004>.
8. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.005>.
9. Grapp M, Just IA, Linnankivi T, et al. Molecular characterization of folate receptor 1 mutations delineates cerebral folate transport deficiency. *Brain*. 2012; 135(pt 7): 2022- 2031. <https://doi.org/10.1093/brain/aws122>.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, 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. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
11. Tabassum S, AlAsmari A, AlSaman AA. Widening the phenotypic spectrum—non epileptic presentation of folate transporter deficiency. *J Clin Neurosci*. 2019; 59: 341- 344. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.075>.
12. Serrano M, Pérez-Dueñas B, Montoya J, Ormazabal A, Artuch R. Genetic causes of cerebral folate deficiency: clinical, biochemical and therapeutic aspects. *Drug Discov Today*. 2012; 17(23–24): 1299- 1306. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.07.008>.
13. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.05.021>.
14. Pérez-Dueñas B, Ormazabal A, Toma C, et al. Cerebral folate deficiency syndromes in childhood: clinical, analytical, and etiologic aspects. *Arch Neurol*. 2011; 68(5): 615- 621. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.80>.
15. Plecko B, Steinfeld R. Disorders of vitamin metabolism. In: KF Swaiman, S Ashwal, DM Ferriero, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2017: e943.
16. Ferreira P, Luco SM, Sawyer SL, Davila J, Boycott KM, Dymment DA. Late diagnosis of cerebral folate deficiency: fewer seizures with folinic acid in adult siblings. *Neurol Genet*. 2015; 2(1): e38. <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000000038>.