Метахроматическая лейкодистрофия взрослых: клинический случай

Прусова Т.И., Резниченко П.А., Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В.
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД) — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающееся во всех возрастных группах. В настоящее время известны следующие формы заболевания: позднейшая (наиболее распространенная), ювенильная (ранняя и поздняя) и взрослая, с манифестацией заболевания после 16 лет. Представленный клинический случай демонстрирует взрослую форму МЛД у пациентки 24 лет с основными проявлениями в виде когнитивных нарушений, включая снижение памяти, критики, коммуникативных навыков, способности к самообслуживанию. При проведении магнитно-резонансной томографии выявлено обширное симметричное перивентрикулярное поражение белого вещества головного мозга без признаков вовлечения стволовых структур и повышения уровня лактата. По данным секвенирования экзона у пациентки обнаружены две патогенные мутации гена ARSA. Обсуждаются клинико-генетические особенности взрослой формы МЛД и современные подходы к терапии заболевания.

Ключевые слова: метахроматическая лейкодистрофия; взрослая форма; арилсульфатаза А; когнитивные нарушения; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Прусова ТИ, Резниченко ПА, Яковлева КД, Дмитренко ДВ. Метахроматическая лейкодистрофия взрослых: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):86–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-86-90

Adult metachromatic leukodystrophy: case report

Prusova T.I., Reznichenko P.A., Yakovleva K.D., Dmitrenko D.V.

V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk
1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a hereditary lysosomal storage disease inherited in an autosomal recessive pattern, which occurs across all age groups. Currently, several forms of the disease are established: late infantile (the most common), juvenile (early and late), and adult, which manifests after the age of 16 years. This case report demonstrates an adult MLD in a 24-year-old woman presented with cognitive impairment, including memory deficits, judgement, communication, and self-care skills decline. Magnetic resonance imaging findings revealed massive symmetrical periventricular white matter lesions without signs of brainstem involvement and increased lactate level. Whole exome sequencing revealed two ARSA gene mutations. Clinical and genetic characteristics of the adult MLD and modern treatment approaches are discussed.

Keywords: metachromatic leukodystrophy; adult form; arylsulfatase A; cognitive impairment; hematopoietic stem cell transplantation.

Contacts: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Prusova TI, Reznichenko PA, Yakovleva KD, Dmitrenko DV. Adult metachromatic leukodystrophy: case report. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):86–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-86-90

Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД) — наследственное заболевание из группы лизосомальных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающееся во всех возрастных группах с частотой от 1 случая на 40 тыс. до 1 на 160 тыс. населения. При МЛД наблюдается недостаточность арилсульфатазы А (ARSA; церебродид-3-сульфатазы), реже — белка сапозина В, что приводит к интрализосомальному накоплению сульфатидов, вызывающих токсическую демиелинизацию в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе. В настоящее время известны следующие формы заболевания: позднейшая (наиболее распространенная), ювенильная (ранняя и поздняя) и взрослая, с манифестацией заболевания после 16 лет [1, 2].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):86–90

К основным клиническим проявлениям взрослой формы МЛД относятся: регресс моторных навыков, атрофия, мышечная слабость, дисфагия, судороги, гипотензия, периферическая полиневропатия, атрофия зрительного нерва, слепота, ассоциированная с наличием патологического очага в затылочной коре и проводящих путях зрительного анализатора, ухудшение когнитивных и поведенческих функций [3].

Диагноз МЛД устанавливается на основании сочетания характерных клинических проявлений, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), результатов биохимических исследований (отсутствие активности церебродидсульфатазы в лейкоцитах периферической крови или культивированных тканевых фибробластах, снижение

активности ARSA в моче ниже уровня 16 мкг/г, обнаружение сульфатидов в моче и цереброспинальной жидкости [4, 5]) и молекулярно-генетического обследования, данных биопсии. Дифференциальную диагностику МЛД проводят преимущественно со взрослыми формами других видов лейкодистрофий: множественной сульфатазной недостаточностью, болезнью Краббе, восковидными липофусцинозами нейронов, болезнью Нимана–Пика типа С [6], GM1/GM2-ганглиозидозом, болезнью Александра и другими заболеваниями, вызывающими раннюю деменцию [7].

Возможности лечения взрослой формы МЛД крайне ограничены. Один из немногих методов, применяемых при поздней ювенильной форме МЛД и МЛД взрослых, — это аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая комбинируется с антибиотикотерапией, нутритивной поддержкой, медицинским уходом, с поведенческой терапией, коррекцией речевых расстройств, инъекцией ботулотоксина и баклофена [8].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка М., 24 лет, жительница Красноярского края, обратилась на консультацию к врачу-неврологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого в январе 2020 г. с жалобами на рассеянность внимания, снижение памяти, апатию, снижение критики, нарушение социальных контактов. Жалобы и анамнез собраны со слов матери пациентки.

Из анамнеза: росла и развивалась соответственно возрасту. Среднюю общеобразовательную школу окончила на «хорошо» и «отлично». В возрасте 18–19 лет, во время обучения в колледже, появились нарушения памяти: для запоминания нового материала требовалось большее количество времени, появились сложности в общении с друзьями и однокурсниками, изменился характер. Ухудшение состояния отмечают на протяжении двух лет после родоразрешения. Появилась апатия. Отсутствует интерес к окружающему миру, прогрессируют рассеянность внимания, нарушение памяти. Пациентка не способна выполнить привычный для нее объем домашней работы. Изменения в состоянии пациентки ее родители ранее трактовали как послеродовую депрессию, в связи с чем первоначально обратились на консультацию к психиатру. После проведения нейропсихологического тестирования и МРТ головного мозга пациентки была направлена на консультацию к неврологу.

Наследственный анамнез по неврологической патологии не отягощен.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Критика, память снижены. На вопросы отвечает односложно («все хорошо», «ничего не беспокоит»). Самообслуживание нарушено, элементы неопрятности. Глазные щели D=S. Зрачки D=S. Фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Легкая асимметрия носогубных складок. Язык по средней линии. Глотание сохранено, глоточный рефлекс вызывается. Легкая назолалия. Мышечный тонус дистоничный. Мышечная сила сохранена. Легкая анизорефлексия справа. Двусторонний симптом Бабинского. Менингеальных знаков нет. Тазовые функции контролирует.

Проведено обследование: МРТ головного мозга: в суправентрикулярных и паравентрикулярных отделах лобных, теменных и височных долей, коллеме и валике мозолистого тела определяются обширные сливные очаги, гиперинтенсивные в режимах T2 и FLAIR, сниженной интенсивности по T1 без признаков перифокального отека, «масс-эффекта». На фоне описанных изменений отмечаются участки ограничения диффузии, участки с повышенным индексом коэффициента диффузии вследствие дегенеративных изменений. По данным МР-спектроскопии — признаки МЛД. Признаки нейродегенеративных изменений с отложением железосодержащих пигментов в области бледных шаров (см. рисунок).

Анализы на IgG, IgM к клещевому боррелиозу, RW, ВИЧ, антитела к нативной ДНК, кардиолипину — отрицательные.

Анализ крови на гемостаз, волчаночный антикоагулянт — в пределах референсных значений.

Нейропсихологическое тестирование: умеренные когнитивные нарушения (КН) по полимодальному типу — амнестический синдром, акалькулия, нейродинамические нарушения, нарушения мышления, абстрагирования.

По данным электроэнцефалографии эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Электронейромиография: выраженные нарушения проводимости смешанного характера по моторным волокнам малоберцового нерва.

УЗИ органов брюшной полости: конкремент желчного пузыря.

Пациентке был установлен предварительный диагноз «метахроматическая лейкодистрофия».

Для уточнения диагноза проведено секвенирование экзона: обнаружен вариант (rs74315457) в 3-м экзоне гена ARSA, приводящий к замене аминокислоты изолейцин на серин в положении 181 (p.Ile181Ser, мутация типа миссенс), варианты в данном гене могут приводить к развитию МЛД; по совокупности сведений, мутация является патогенной. Мута-

Магнитно-резонансные томограммы пациентки М., 24 лет. Объяснение в тексте
Magnetic resonance imaging of a 24-year-old female M. Explanation is in the text

ция описана в литературе, присутствует в базах данных genomAD, ClinVar, OMIM, Global Varlome shared LOVD.

Обнаружен вариант в 6-м экзоне гена *ARSA*, приводящий к замене аминокислоты аланин на аспарагиновую кислоту в положении 333 (p.Ala333Asp, мутация типа миссенс), варианты в данном гене могут приводить к развитию МЛД; по совокупности сведений, мутация является вероятно патогенной. Мутация на данный момент не описана в литературе, не зарегистрирована в базах данных.

Полученные результаты подтверждены секвенированием по Сенгеру гена *ARSA*.

Проведено секвенирование по Сенгеру родителям пробанда, сибсу, дочери и племяннику.

Отец пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51064473G>T (с.998C>A, p.Ala333Asp) в гене *ARSA*.

Мать пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51065404A>C (с.542T>G, p.Ile181Ser) в гене *ARSA*.

Дочь пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51064473G>T (с.998C>A, p.Ala333Asp) в гене *ARSA*.

Сибс пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51065404A>C (с.542T>G, p.Ile181Ser) в гене *ARSA*.

Племянник пробанда: изменений в гене *ARSA* не выявлено.

Таким образом, у пациентки диагностирована: МЛД [сложная гетерозигота: мутация в 3-м экзоне гена *ARSA* (chr22:g.51065404A>C) и в 6-м экзоне гена *ARSA* (chr22:g.51054473G>T)], взрослая форма, с умеренными КН по полимодальному типу (амнестический синдром, акалькулия, нейродинамические нарушения, нарушения мышления, абстрагирования); пирамидный синдром.

Пациентка получает нейрометаболическую терапию, антагонисты NMDA-рецепторов, когнитивный тренинг. На этом фоне состояние стабильное.

Обсуждение

МЛД — один из видов лейкодистрофий, развивающихся у взрослых. Однако свыше 50% случаев МЛД у данной возрастной категории пациентов остаются недиагностированными в связи с крайней вариабельностью клинических проявлений заболевания во взрослом возрасте, отсутствием настороженности врачей-клиницистов в отношении МЛД, опыта ведения пациентов с данной патологией и низкой доступностью генетического обследования [8].

Ведущими клиническими симптомами заболевания у представленной пациентки являются эмоционально-волевые и когнитивные нарушения. Малообщительность, нарушение мотивации и памяти воспринимались родственниками как проявления послеродовой депрессии. Аналогичные проявления заболевания: апатия, асоциальное поведение, ранняя прогрессирующая деменция — описаны у пациентов со взрослой формой МЛД. Дебют заболевания с КН характерен для пациентов с позднеювенильной формой МЛД, с которой часто сравнивают взрослую форму заболевания, в отличие от моторных проявлений у пациентов с детской формой [9]. Накопления сульфатидов при взрослой форме МЛД, а значит и очаги демиелинизации, обнаруживаются в сером веществе [10] в большей степени, чем в белом. По этой причине моторные проявления возникают значительно позже, по мере прогрессирования заболевания и образования новых очагов демиелинизации, значительно реже заболевание сразу дебютирует с нарушений походки (неуклюжести) или диплегии [3].

Кроме того, у пациентки отмечается медленное прогрессирование когнитивного дефицита. Сходные данные получили M. Harrington и соавт. [11]. Чем старше пациент, тем медленнее у него нарастает когнитивный дефицит, что позволяет сравнить течение МЛД у взрослых с хроническими, длительно протекающими психическими заболеваниями [12]. Наличие эмоционально-волевых и когнитивных нарушений зачастую приводит к поздней диагностике заболевания. МЛД в представленном клиническом наблюдении диагностирована через 6 лет от дебюта заболевания. По данным литературы [2, 3, 5, 9], от момента появления первых симптомов до постановки диагноза при ювенильной форме МЛД проходит в среднем 3,6 года, в отдельных случаях — до 7 лет; это актуально и для взрослой формы заболевания.

В представленном клиническом случае провоцирующим фактором прогрессирования заболевания стали беременность и роды. При этом все формы МЛД, даже взрослая, развиваются с рождения [8]; дебют заболевания в случае взрослых форм связывают с внешними триггерными факторами, повышающими нагрузку на нервную систему, процессы миелинизации, и в частности — на работу дефектного фермента *ARSA* с остаточной активностью, провоцирующими острые и хронические воспалительные процессы в ЦНС [13].

Поздний дебют заболевания и клиническая картина у пациентки отличаются от проявлений позднейдетской и ранней ювенильной форм МЛД. Это обусловлено компаунд-гетерозиготным носительством мутаций в гене *ARSA*, такие генетические причины характерны для пациентов со взрослой формой заболевания. Тяжесть клинического течения МЛД определяется остаточной активностью фермента *ARSA*, зависящей от типа мутаций в гене *ARSA* [14]. В данном случае ни один из аллелей не является нулевым, остаточная активность присутствует в обоих вариантах гена *ARSA* [15]. У нашей пациентки был обнаружен вариант в 6-м экзоне гена *ARSA*, приводящий к замене аминокислоты аланин на аспарагиновую кислоту в положении 333 (p.Ala333Asp, мутация типа миссенс), ранее не описанный в литературе. S. Elgün и соавт. [9] утверждают, что у лиц с одинаковыми мутациями, приводящими к нарушению функционирования фермента *ARSA*, клиническая картина и динамика заболевания очень похожи, поэтому мы можем ожидать у пациентки некоторых атипичных проявлений МЛД в дальнейшем. Другие мутации, встречающиеся в данном положении, приводят к развитию МЛД, поэтому мы заключили, что выявленная мутация, ранее не описанная, вероятно патогенная. В настоящее время продолжается поиск мутаций, ассоциированных с МЛД, и особый интерес представляют компаунд-гетерозиготы [16, 17].

По данным нейровизуализации у пациентки обнаружен характерный паттерн в виде «полос тигра». При взрослой форме МЛД характерные МРТ-паттерны в виде «бабочки», «пятен леопарда» или «полос тигра», описанные в литературе [15, 18], могут отсутствовать, что также связано с особенностями локализации дистрофических очагов, а именно — с их возможным отсутствием в паравентрикулярной зоне латеральных желудочков головного мозга, в области их тел и лобных рогов. Обращаем внимание на то, что, несмотря на указанные особенности МРТ-диагностики МЛД у взрослых, наличие очагов демиелинизации в белом веществе является патогномоничным и обязательным при-

знаком заболевания, даже если они расположены атипично. Так, на МРТ-изображениях спинного мозга у пациентов со взрослой формой заболевания может отмечаться диффузное поражение конского хвоста [19]. МРТ играет основополагающую роль в диагностике МЛД и позволяет заподозрить этот диагноз с большой вероятностью до получения результатов генетического исследования, что и произошло в вышеприведенном клиническом случае. Описаны клинические случаи, где типичные МРТ-паттерны сочетаются с необычной клинической картиной, что приводит к неверной диагностике [20]. Это еще раз подчеркивает важность проведения МРТ и генетического исследования у пациентов с подозрением на МЛД.

Определенную диагностическую ценность представляет наиболее распространенное осложнение заболевания, напрямую связанное с его патогенезом (отложением сульфатидов в различных типах тканей), — развитие хронических и острых форм холецистита [3]. Так, в рассматриваемом клиническом случае у пациентки при выполнении УЗИ органов брюшной полости действительно был обнаружен конкремент желчного пузыря. Сочетание моторного и/или когнитивного дефицита с различными формами холецистита является отличительной особенностью МЛД.

Продолжение исследования данной проблемы, описания клинических случаев, обзоры данных литературы по теме МЛД являются актуальными, поскольку в настоящее время особенности клинического течения и терапевтические подходы, касающиеся взрослой формы МЛД, недостаточно изучены. Так, пациентке рекомендована аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — один из немногих доступных методов лечения взрослой формы МЛД. Считается, что при ранней диагностике поздние формы (ювенильные и взрослые) МЛД можно лечить с помощью трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которая может остановить дальнейшую демиелинизацию и уменьшить изменения белого вещества, видимые на МРТ [21]. Однако в связи с малым числом клинических случаев недостаточно изучено, являются ли изменения в клинической картине особенностью течения заболевания или результатом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [13].

Необходима систематизация данных обо всех клинических случаях для создания рекомендаций по эффективно-

му лечению таких пациентов, поскольку в настоящее время заболевание даже после постановки правильного диагноза МЛД у взрослых продолжает неуклонно прогрессировать, моторный и когнитивный дефицит — нарастать, пациенты теряют трудоспособность, наступает их социальная дезадаптация. Совершенно ясно, что когнитивный дефицит у этих пациентов не может быть скорректирован средствами, применяемыми для этой цели при других заболеваниях. Так, например, мемантин, эффективно использующийся для коррекции КН у пациентов с ишемическими инсультами за счет снижения патологического накопления глутамата в очаге ишемии за счет антагонистического действия на NMDA-рецепторы [22], не имеет точки приложения у пациентов с МЛД, у которых КН вызваны появлением очагов демиелинизации в ЦНС.

Остаются вопросы и относительно схемы патогенеза данного заболевания, особенно в формах с поздним дебютом. Рассматриваются теории хронического воспалительного процесса в ЦНС, нарушение прорегенеративных функций шванновских клеток при накоплении в них сульфатов и, как следствие, снижение секреции нейротрофических факторов, что вторично усиливает процессы лейкодистрофии в периферической нервной системе [23]. Рассмотрение и подтверждение отдельных теорий могут в последующем предоставить врачам новые терапевтические мишени в лечении МЛД с поздним дебютом, что также актуально для данной группы пациентов.

Однако поздняя диагностика и назначение неверной схемы лечения могут пагубно сказаться на физическом, эмоциональном, финансовом состоянии пациента и членов его семьи, дать ложные надежды на достижение ремиссии.

Заключение

Необходимо помнить о вариативности клинических проявлений МЛД у взрослых и максимально эффективно использовать имеющиеся на сегодняшний день диагностические методики. Однако даже при верной постановке диагноза прогноз при данной патологии остается неблагоприятным, поскольку все имеющиеся методы лечения не позволяют достичь полного выздоровления. Данные, свидетельствующие о замедлении прогрессирования МЛД благодаря использованию доступных на данный момент методов лечения, являются противоречивыми [24–26].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;29(2):261–73. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001. Epub 2014 Oct 16.
2. Lamichhane A, Cabrero FR. Metachromatic Leukodystrophy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; 2020 Oct 23. PMID: 32809579.
3. Resende LL, de Paiva ARB, Kok F, et al. Adult Leukodystrophies: A Step-by-Step Diagnostic Approach. *Radiographics.* Jan-Feb 2019;39(1):153–168. doi: 10.1148/rg.2019180081
4. Wang Z, Lin Y, Zheng D, et al. Whole-exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in ARSA of two siblings presented with atypical onset of metachromatic leukodystrophy from a Chinese pedigree. *Clin Chim Acta.* 2016 Sep 1;460:135–7. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.038. Epub 2016 Jun 30.
5. Politi LS, Salsano E, Biffi A. Metachromatic Leukodystrophy: Too Frequent (Mis)Diagnosis? *JAMA Neurol.* 2018 Aug 1;75(8):1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1515
6. Сайфуллина ЕВ, Магжанов РВ, Марданова АК и др. Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(3):66–70. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-66-70 [Saifullina EV, Magzhanov RV, Mardanova AK, et al. A clinical case of adult onset Niemann–Pick disease type C. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(3):66–70. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-66-70 (In Russ.)].

7. Мокина ТВ, Зверева АВ, Павлов ЮИ и др. Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной ауто-сомно-доминантной артериопатией с суб-кортикальными инфарктами и лейкоэнце-фалопатией (ЦАДАСИЛ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):57-61. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-57-61
- [Mokina TV, Zvereva AV, Pavlov YuI, et al. A clinical case of a patient with probable cere-bral autosomal dominant arteriopathy with sub-cortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from Chuvashia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):57-61. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-57-61 (In Russ.)].
8. Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol*. 2018 Feb;14(2):94-105. doi: 10.1038/nrneurol.2017.175. Epub 2018 Jan 5.
9. Elgün S, Waibel J, Kehrer C, et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 11;14(1):136. doi: 10.1186/s13023-019-1113-6
10. Tillema J-M, Derks MGM, Pouwels PJW, et al. Volumetric MRI data correlate to disease severity in metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Translat Neurol*. 2015 Sep;2(9):932-40. doi: 10.1002/acn3.232. Epub 2015 Aug 24.
11. Harrington M, Whalley D, Twiss J, et al. Insights into the natural history of metachro-matic leukodystrophy from interviews with caregivers. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Apr 29;14(1):89. doi: 10.1186/s13023-019-1060-2
12. Van Rappard DF, de Vries ALC, Oostrom Kim J, et al. Slowly Progressive Psychiatric Symptoms: Think Metachromatic Leukodystrophy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Feb;57(2):74-6. doi: 10.1016/j.jaac.2017.11.017
13. Beerepoot Sh, Nierkens S, Boelens JJ, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 4;14(1):240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4
14. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221. eCollection 2020.
15. Doherty K, Barron Frazier S, Clark M, et al. A closer look at ARSA activity in a patient with metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2019 Feb 20;19:100460. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100460. eCollection 2019 Jun.
16. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Correction to: Three novel variants in the aryl-sulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *BMC Res Notes*. 2020 Jan 22;13(1):40. doi: 10.1186/s13104-020-4908-6
17. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Three novel variants in the arylsulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *BMC Res Notes*. 2019 Nov 6;12(1):726. doi: 10.1186/s13104-019-4773-3
18. Vanderver A. Genetic Leukoencephalopathies in Adults. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Jun;22(3):916-42. doi: 10.1212/CON.0000000000000338
19. Maia AC, da Rocha AJ, da Silva CJ, et al. Multiple cranial nerve enhancement: a new MR imaging finding in metachromatic leukodystro-phy. *Am J Neuroradiol*. Jun-Jul 2007;28(6):999. doi: 10.3174/ajnr.A0526
20. Xu L, Zhong M, Wang Y, et al. Case Report: Novel Arylsulfatase A (ARSA) Gene Mutations in a Patient With Adult-Onset Metachromatic Leukodystrophy Misdiagnosed as Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2021 Jan 11;11:576881. doi: 10.3389/fneur.2020.576881. eCollection 2020.
21. Wolf NI, Breur M, Plug B, et al. Metachromatic leukodystrophy and transplan-tation: remyelination, no cross-correction. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Feb;7(2):169-80. doi: 10.1002/acn3.50975. Epub 2020 Jan 22.
22. Никитина ЛЮ, Парфенов ВА. Примене-ние мемантина при ишемическом инсульте. *Клиническая геронтология*. 2006;(11):28-30. [Nikitina LYu, Parfenov VA. The use of memantine in ischemic stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2006;(11):28-30 (In Russ.)].
23. Сапронова МР, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Перспективы генной терапии в периферической реиннервации. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):218-22. [Sapronova MR, Shnyder NA, Dmitrenko DV. Prospects for gene therapy in peripheral rein-nervation. *Sovremennyye problemy nauki i obra-zovaniya*. 2016;(2):218-22 (In Russ.)].
24. Clinical trial. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00681811>
25. Clinical trial. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01560182>
26. I Dali C, Groeschel S, Moldovan M, et al. Intravenous arylsulfatase A in metachromatic leukodystrophy: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jan;8(1):66-80. doi: 10.1002/acn3.51254. Epub 2020 Dec 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.09.2020/4.01.2021/10.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Прусова Т.И. <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>
Резниченко П.А. <https://orcid.org/0000-0002-5965-4362>
Яковлева К.Д. <https://orcid.org/0000-0002-2728-5830>
Дмитренко Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>