

## Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, вызванная мутацией *de novo* в гене тубулина бета-4А

И.Ю. Ожегова<sup>1</sup>, А.Ю. Асанов<sup>2</sup>, О.Н. Воскресенская<sup>2</sup>, Д.С. Ражева<sup>1</sup>, О.Б. Кондакова<sup>3</sup>,  
Е.А. Николаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Type 6 hypomyelinating leukodystrophy caused by a *de novo* mutation in the tubulin beta-4A gene

I. Yu. Ozhegova<sup>1</sup>, A. Yu. Asanov<sup>2</sup>, O. N. Voskresenskaya<sup>2</sup>, D. S. Razheva<sup>1</sup>, O. B. Kondakova<sup>3</sup>,  
E. A. Nikolaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center of Children's Psychoneurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В публикации представлены результаты длительного наблюдения за динамикой клинической и радиологической картины у ребенка с редким нейродегенеративным заболеванием – гипомиелинизирующей лейкодистрофией, тип 6 (гипомиелинизирующая лейкодистрофия с атрофией базальных ганглиев и мозжечка), вызванной мутацией *de novo* в гене *TUBB4A*. Ген *TUBB4A* кодирует мозгоспецифический белок тубулин бета-4А, входящий в состав стенок микротрубочек, которые представляют собой основной компонент цитоскелета. Мутации в гене *TUBB4A* приводят к снижению стабильности микротрубочек, нарушению их функции поддержания клеточной структуры и транспортной функции. Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, характеризуется манифестацией в раннем детском возрасте задержкой моторного развития, неустойчивостью походки с нарастанием экстрапирамидных расстройств. Авторы обосновывают необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностированию и ведению пациентов данной категории и подчеркивают, что ключевым для диагностики гипомиелинизирующих лейкодистрофий являются современные молекулярно-генетические методы, в частности секвенирование нового поколения.

**Ключевые слова:** дети, гипомиелинизирующая лейкодистрофия, атрофия базальных ганглиев и мозжечка, тубулин бета-4А, *TUBB4A*, массовое параллельное секвенирование, медико-генетическое консультирование.

**Для цитирования:** Ожегова И.Ю., Асанов А.Ю., Воскресенская О.Н., Ражева Д.С., Кондакова О.Б., Николаева Е.А. Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, вызванная мутацией *de novo* в гене тубулина бета-4А. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 128–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-128-133

The article presents the results of long-term dynamics of the clinical and radiological picture of a child with a rare neurodegenerative disease – hypomyelinating leukodystrophy, type 6 (hypomyelinating leukodystrophy with atrophy of the basal ganglia and cerebellum) caused by a *de novo* mutation in the *TUBB4A* gene. The *TUBB4A* gene encodes a brain-specific protein – tubulin beta-4A, being a part of the walls of microtubules, which are the main component of the cytoskeleton. Mutations of the *TUBB4A* gene decrease the stability of microtubules, violate their functions of maintaining the cellular structure and transportation. Hypomyelinating leukodystrophy, type 6, is manifested by a delayed motor development, instability of the gait with an increase in extrapyramidal disorders in young children. The authors substantiate the need for a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients of this category and emphasize that the modern molecular genetic methods, in particular sequencing of a new generation are the key methods in the diagnosis of hypomyelinating leukodystrophies.

**Key words:** children, hypomyelinating leukodystrophy, atrophy of the basal ganglia and cerebellum, tubulin beta-4A, *TUBB4A*, mass parallel sequencing, genetic counseling.

**For citation:** Ozhegova I.Yu., Asanov A.Yu., Voskresenskaya O.N., Razheva D.S., Kondakova O.B., Nikolaeva E.A. Type 6 hypomyelinating leukodystrophy caused by a *de novo* mutation in the tubulin beta-4A gene. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 128–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-128-133

Лейкодистрофии представляют собой этиологически гетерогенную группу клинически тяжелых заболеваний нервной системы, обусловленных дегенерацией белого вещества головного и спинного мозга [1]. Снижение или нарушение образования миелина белого вещества в мозге можно обнаружить при магнитно-резонансной томографии (МРТ), что в

сочетании с клиническими особенностями заболевания являлось до последнего времени решающим при постановке диагноза лейкодистрофии. Лейкодистрофии в зависимости от времени формирования повреждения могут быть классифицированы на гипомиелинизирующие (врожденные, как правило, наследственные формы) и демиелинизирующие забо-

левания, развивающиеся в период постнатального онтогенеза, имеющие токсическую или аутоиммунную природу [2]. К группе демиелинизирующих лейкодистрофий, при которых происходит разрушение нормально образованного миелина, относят и дисмиелинизирующие заболевания, которые сопровождаются распадом аномального миелина.

Среди наследственных форм патологии белого вещества головного мозга гипомиелинизирующие лейкодистрофии отличаются нарушениями, прежде всего, в формировании миелина, а не его разрушением. Этот класс расстройств характеризуется в режиме Т2 МРТ уменьшением или отсутствием гипointенсивности, которая обычно указывает на наличие миелина, часто без значительного снижения гиперинтенсивности в режиме Т1, наблюдаемого при других негипомиелинизирующих лейкодистрофиях [3].

Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6 (OMIM 612438; hypomyelinating leukodystrophy, 6; HLD6; гипомиелинизирующая лейкодистрофия с атрофией базальных ганглиев и мозжечка) представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутациями гена *TUBB4A*. Это заболевание было впервые выделено из группы гипомиелинизирующих лейкодистрофий M.S. van der Кнаар и соавт. в 2002 г. [4]. Для гипомиелинизирующей лейкодистрофии, тип 6, характерна ранняя манифестация (в младенчестве или раннем детстве) задержкой моторного развития, неустойчивостью походки. Усиливаются экстрапирамидные двигательные расстройства в виде дистонии, хореоатетоза, ригидности, опистотонуса и глазодвигательных кризов, прогрессируют спастическая тетраплегия, атаксия, в отдельных случаях наблюдаются эпилептиформные судороги. У большинства пациентов отмечают когнитивный дефицит и задержку речевого развития. При МРТ головного мозга у больных выявляется сочетание

гипомиелинизации, мозжечковой атрофии, а также атрофии или исчезновения базальных ядер [5].

Распространенность заболевания неизвестна, в медицинской литературе к 2017 г. опубликовано более 90 подтвержденных случаев. Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, наследуется как аутосомно-доминантный признак — одной копии мутантного гена *TUBB4A* достаточно, чтобы вызвать заболевание. Большинство случаев болезни являются результатом вновь возникших (*de novo*) мутаций, т.е. несегрегационной природы [6, 7]. Ген *TUBB4A* расположен на коротком плече хромосомы 19 (19p13.3), кодирует мозгоспецифический белок тубулин бета-4А (OMIM 602662), формирующий совместно с тубулином альфа (OMIM 602529) гетеродимер, входящий в состав стенок микротрубочек, которые представляют собой основной компонент цитоскелета. Результаты моделирования строения тубулина 4А свидетельствуют, что его изменения могут влиять на сборку микротрубочек, их структуру или взаимодействие с другими белками [8]. Мутации в гене *TUBB4A* приводят к дефекту полимеризации и снижению стабильности микротрубочек, вызывая нарушение формирования дендритов и аксонов, поддержания клеточной структуры (функция каркаса), а также транспортной функции.

Ген активно экспрессируется в мозжечке, скорлупе и белом веществе головного мозга. Рано манифестирующие нейрональная и аксональная дисфункция, вызванные нарушениями процесса миелинизации, как правило, ассоциированы с потерей олигодендроцитов. В связи с этим в рамках новой классификации лейкодистрофий этот тип гипомиелинизирующей лейкодистрофии относят к лейкоаксонопатиям [9].

Диагностика гипомиелинизирующих лейкодистрофий складывается из комплексной оценки клинической картины (время манифестации, особенности характера дебюта и прогрессирования заболевания), результатов лабораторно-инструментальных исследований и данных нейровизуализации. В настоящее время важное место в диагностике наследственных гипомиелинизирующих лейкодистрофий занимают молекулярно-генетические методы.

**Клиническое наблюдение.** Ребенок женского пола А., 7 лет, находится под нашим наблюдением с 5,5 лет. Родилась от неродственного брака, родовая неотягощена. Девочка от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза с угрозой прерывания на 30-й неделе гестации (гипертонус матки), единственной артерии пуповины. Роды в срок, масса ребенка при рождении 2820 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту: голову держит с 1 мес, ходит самостоятельно с 1 года 1 мес; речь с 1,5 года в виде слов и словосочетаний.

В возрасте 2,5 года отмечена задержка в развитии речи, появилась неустойчивость при ходьбе

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Ожегова Ирина Юрьевна — зав. психоневрологическим отделением №4 Научно-практического центра детской психоневрологии  
e-mail: ozhegova-irina@mail.ru

Ражева Дарья Сергеевна — врач-невролог психоневрологического отделения №4 Научно-практического центра детской психоневрологии  
119602 Москва, Мичуринский пр-т, д. 74

Асанов Алий Юрьевич — д.м.н., проф. кафедры медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Воскресенская Ольга Николаевна — д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Кондакова Ольга Борисовна — к.м.н., зав. отделением медицинской генетики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей  
119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

(начала ходить на широко расставленных ногах). С 3 лет появилась дизартрия, снизился темп речи. В 3 года 5 мес впервые проведена МРТ головного мозга, при которой выявлены гипоплазия червя и атрофия гемисфер мозжечка, расширение большой затылочной цистерны, диффузная гипо- или дисмиелинизация субкортикального белого вещества, гипомиелинизация внутренних капсул, асимметричная левосторонняя субатрофическая вентрикуломегалия (рис. 1). В 4 года присоединились постоянный наклон головы к правому плечу, дистонические установки в правых конечностях. В 4,5 года увеличилась шаткость при ходьбе. При МРТ головного мозга в динамике в 4 года 10 мес: признаки задержки миелинизации белого вещества полушарий мозга (диффузная лейкоэнцефалопатия), умеренные атрофические изменения полушарий мозжечка. В возрасте 5,5 лет в связи с нарастанием двигательных нарушений ребенок госпитализирован в стационар.

При осмотре выявлены следующие особенности фенотипа: длинные ресницы, синофриз (сросшиеся брови), гипертрихоз на спине, низко посаженные

ушные раковины. В неврологическом статусе: поворот головы вправо, напряжение правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы; дистоническая установка кистей и стоп, легкая асимметрия носогубных складок; тетрапарез с преобладанием экстрапирамидного тонуса в правых конечностях, мышечные контрактуры голеностопных суставов, высокие сухожильные и периостальные рефлексы, S>D, клонус стоп с двух сторон, положительный симптом Бабинского с двух сторон; координаторные пробы не выполняет, выраженный мелкоамплитудный тремор в руках. Понимание речи на бытовом уровне, экспрессивная речь — слова, простая фраза; дизартрия, низкий темп речи, навыки опрятности сформированы.

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) в 5,5 лет впервые зарегистрирована эпилептиформная активность в левой срединно-центрально-срединно-теменно-височной области с проведением на правое полушарие и генерализацией. Учитывая спектр клинических проявлений, прогрессирующий характер заболевания, данные ЭЭГ и МРТ головного мозга, предположено дегенеративное заболевание нервной системы — гипо-

**Таблица. Перечень некоторых заболеваний и наследственных синдромов, проявляющихся клиникой гипомиелинизирующей лейкодистрофии**

**Table. List of some diseases and hereditary syndromes that are manifested by the clinic of hypomyelinating leukodystrophy**

Название, обозначение	OMIM	Ген/локус
Гипомиелинизация с врожденной катарактой, тип 5, HLD5	610 532	FAM126A
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, HLD6	612 438	TUBB4A
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 7 с/без олигодонтии и/или гипогонадотропного гипогонадизма, HLD7	607 694	POLR3A
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 8 с/без олигодонтии и/или гипогонадотропного гипогонадизма, HLD8	614 381	POLR3B
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 9, HLD9	616 140	RARS1
Гипомиелинизация с вовлечением ствола, спинного мозга и спастичностью в нижних конечностях, HBSL	615 281	DARS1
Метахроматическая лейкодистрофия, MLD	250 100	ARSA
Фенилкетонурия, PKU	261 600	PAH
Гомоцистинурия, обусловленная дефицитом MTHFR	236 250	MTHFR
Болезнь Краббе, GLD	245 200	GALC
Болезнь Галлервордена—Шпатца, NBIA1	234 200	PANK2
Заболевание Канавана—ван Богарта—Бертранда, ASPAD	271 900	ASPA
Синдром Коккейна А, CSA	216 400,	ERCC8
Синдром Коккейна В, CSB	133 540	ERCC6
Спастическая параплегия, тип 2, SPG2	312 920	PLP1
Болезнь Пелициуса—Мерцбахера, PMD	312 080	PLP1
Фукозидоз	230 000	FUCA1
Болезнь Салла, или болезнь накопления сиаловых кислот, SD	604 369	SLC17A5
Глазо-зубо-пальцевая дисплазия, ODDD	164 200	GJA1
Делеция длинного плеча хромосомы 18	601 808	18q—

миелинизирующая лейкодистрофия, тип 6 (гипомиелинизирующая лейкодистрофия с атрофией базальных ганглиев и мозжечка).

В ходе клинико-синдромологического анализа рассмотрен ряд заболеваний и наследственных синдромов, представленных в таблице. С целью выделения узкого дифференциально-диагностического спектра заболеваний для последующих прицельных лабораторных (биохимических и молекулярных) методов верификации причин патологии особое внимание было уделено признакам и симптомам поражения других органов или систем. Такие признаки, как адонтия/гиподонтия, катаракта, аномалии развития скелета, задержка полового развития, черепно-лицевые диз-

морфии приобретают решающее значение для выбора наиболее адекватного и приемлемого для пациента (семьи) метода подтверждающей диагностики.

Прогрессирующее течение заболевания, особенности неврологического статуса, характер изменений по данным МРТ головного мозга свидетельствовали о наличии у ребенка гипомиелинизирующей лейкодистрофии с атрофией базальных ганглиев и мозжечка (гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6). В связи с выявлением при ЭЭГ эпилептиформной активности — редкого электрофизиологического паттерна при данном заболевании — для уточнения диагноза было рекомендовано молекулярно-генетическое обследование. В Медико-генетическом центре «Гено-

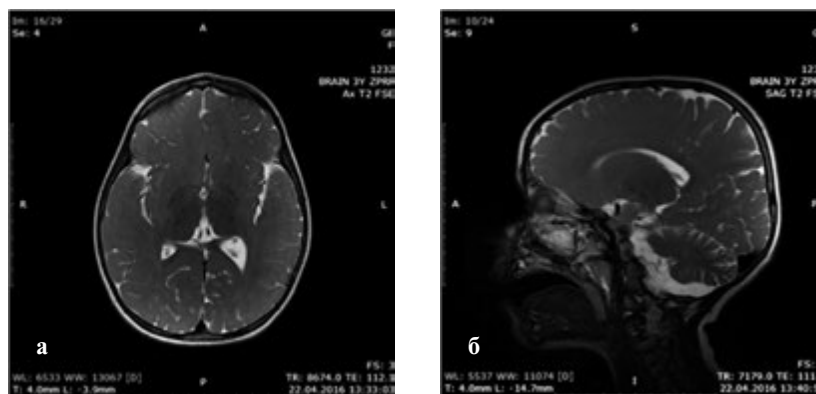


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка А. с гипомиелинизирующей лейкодистрофией, тип 6, в возрасте 3,5 года.

а — «дефицит» белого вещества больших полушарий, диффузная гипомиелинизация субкортикального белого вещества (аксиальный срез, T2-взвешенное изображение); б — уменьшение размеров мозжечка, «дефицит» белого вещества больших полушарий, диффузная гипомиелинизация субкортикального белого вещества (сагиттальный срез, T2-взвешенное изображение).

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of a child A. with hypomyelinating leukodystrophy, type 6 at the age of 3.5 years. a - "deficiency" of white matter of the cerebral hemispheres, diffuse hypomyelination of subcortical white matter (axial slice, T2-weighted image); b - decrease in the size of the cerebellum, "deficiency" of the white matter of the cerebral hemispheres, diffuse hypomyelination of the subcortical white matter (sagittal section, T2-weighted image).

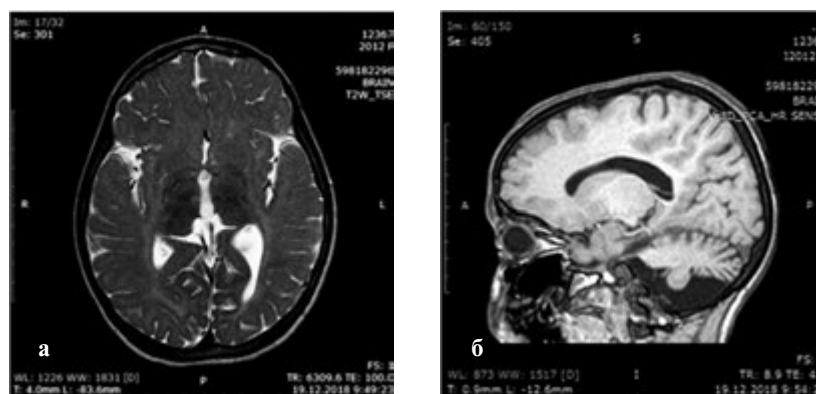


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка А. с гипомиелинизирующей лейкодистрофией, тип 6, в возрасте 5 лет 11 мес.

а — признаки диффузной лейкопатии (лейкодистрофии) большого мозга (аксиальный срез, T2-взвешенное изображение); б — атрофические изменения мозжечка, признаки диффузной лейкопатии (лейкодистрофии) большого мозга (сагиттальный срез, T1-взвешенное изображение).

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of a child A. with hypomyelinating leukodystrophy, type 6 at the age of 5 years 11 months.

a - signs of diffuse leukopathy (leukodystrophy) of the large brain (axial slice, T2-weighted image); b - atrophic changes in the cerebellum, signs of diffuse leukopathy (leukodystrophy) of the large brain (sagittal section, T1-weighted image).

мед» методом массового параллельного секвенирования проведен анализ более 660 генов и полиморфизмов, входящих в панель «Нейродегенеративные заболевания». Выявлен в гетерозиготном состоянии один из аллельных вариантов гена *TUBB4A* — с.745G>A, приводящий к замене в белковом продукте р.Asp249Asn. Проведена валидация обнаруженной мутации у ребенка методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру: с.745G>A (р.Asp249Asn). При обследовании родителей пробанда вариант с.745G>A (р.Asp249Asn) не обнаружен, что согласуется с выводами о том, что гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, в родословных регистрируется как спорадическое заболевание, поскольку возникает, как правило, в результате мутации *de novo* [4, 6].

Девочке проведен курс восстановительного лечения (симптоматическая терапия, физические методы реабилитации). Отмечена положительная динамика: самостоятельно принимает пищу, уменьшился тремор в руках, снизился мышечный тонус в кистях рук.

В 5 лет 11 мес ребенок полностью утратил способность к самостоятельному передвижению. При ЭЭГ были выявлены региональные изменения эпилептиформной активности в левой затылочно-теменно-височной области с тенденцией к билатеральной синхронизации и распространению на вертексные структуры. Ребенку начата противосудорожная терапия — левитирацетам с постепенным увеличением дозы до 30 мг/кг сут. По данным МРТ головного мозга: атрофические изменения мозжечка, дилатация правого бокового желудочка, а также МР-признаки диффузной лейкопатии (лейкодистрофии) большого мозга (рис. 2).

В 6 лет 3 мес отмечены отсутствие самостоятельной ходьбы, грубая дизартрия, выраженная эмоциональная лабильность. В неврологическом статусе: когнитивные функции снижены, выполняет простые инструкции; экспрессивная речь — медленная по темпу, дизартрия, назолалия, апраксия взора, сглажена левая носогубная складка, конвергенция abs, саккадические движения глазных яблок, глоточный и небный рефлексы резко снижены, положение головы с наклоном к правому плечу и флексией в шейном отделе позвоночника, гиперкинезы языка. Гипотрофии мышц голени, эквинус стоп, мышечные контрактуры в локтевых, коленных и голеностопных суставах; «крыловидные лопатки», генерализованный постуральный и акционный тремор, тетрапарез с изменением мышечного тонуса по пирамидно-экстрапирамидному типу, гиперрефлексией, патологическими стопными рефлексами, грубая интенция и дисметрия с двух сторон.

После курса терапии ботулиническим токсином (тип А) отмечен положительный эффект в виде увеличения объема активных движений в голеностопных суставах, при ходьбе с поддержкой стала опираться на полную стопу с двух сторон. В ответ на нарастание эпилептиформной активности увеличена доза левитирацетама до 40 мг/кг/сут. При контрольной ЭЭГ,

выполненной в состоянии бодрствования, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

К настоящему времени девочке 7 лет. Самостоятельно не ходит, не стоит, не сидит, выражен когнитивный дефицит. ЭЭГ в динамике: в записи с высоким индексом регистрируются генерализованные разряды графоэлементов эпилептиформного характера, напоминающие доброкачественные эпилептиформные паттерны детства с амплитудным акцентом в затылочно-теменных и вертексных областях. За время наблюдения эпилептических приступов не было.

### Обсуждение и заключение

Гипомиелинизирующие лейкодистрофии представляют собой генетически гетерогенную группу, включающую 19 типов заболеваний, при которых нарушено или снижено образование миелина белого вещества, что приводит к тяжелой неврологической симптоматике. К настоящему времени не разработаны методы терапии лейкодистрофий, позволяющие задержать их прогрессирование. Вместе с тем, как показывает наше наблюдение, симптоматическое лечение позволяет в некоторой степени уменьшить те или иные клинические проявления.

Приведенные в литературе описания случаев гипомиелинизирующей лейкоэнцефалопатии, связанной с мутациями гена *TUBB4A*, отражают в целом типичные клиническую картину заболевания и его признаки на МРТ, однако охватывают больший спектр разнообразных, в том числе дизморфологических признаков [6, 8, 10]. В то же время имеются сообщения о стертой форме болезни с медленно прогрессирующими проявлениями спастического парапареза [11], представлен случай заболевания с тяжелым нарушением миелинизации, но без атрофии ствола мозга и мозжечка [12]. Одним из возможных объяснений наблюдаемой вариабельности может служить аллельное разнообразие патологических мутаций гена *TUBB4A*, которых к настоящему времени насчитывается около 50 вариантов.

Большое значение в профилактике лейкодистрофий приобретает медико-генетическое консультирование семей больного ребенка. Риск для sibсов пробанда в отсутствие заболевания у родителей низок и сопоставим с общепопуляционным. Однако теоретически оценка повторного риска несколько выше из-за возможности герминального или соматического мозаицизма у одного из родителей.

Таким образом, следует подчеркнуть, что в диагностике гипомиелинизирующей лейкодистрофии должна участвовать мультидисциплинарная команда специалистов, включающая невролога, радиолога, специалистов других клинических дисциплин и медицинского генетика. Генетическое тестирование для выявления патогенных мутаций гена *TUBB4A* является ключевым для диагностики гипомиелинизирующей лейкодистрофии, тип 6.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е издание переработанное и дополненное). М.: Литтерра, 2017; 313-337. [Mikhajlova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnostics and treatment approaches. Moscow: Litterra, 2017; 313–337. (in Russ.)]
2. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. М.: Издательство Панфилова, издательство Бином, 2013; 1: 372. [Aicardi G. Diseases of the nervous system in children. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova, izdatel'stvo Binom, 2013; 1: 372. (in Russ.)]
3. Pouwels P.J., Vanderver A., Bernard G., Wolf N.I., Dreha-Kulczewski S.F., Deoni S.C. et al. Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects. *Ann Neurol* 2014; 76(1): 5–19. DOI: 10.1002/ana.24194
4. van der Knaap M.S., Naidu S., Pouwels P.J.W., Bonavita S., van Coster R., Lagae L. et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1466–1474.
5. Simons C., Wolf N.I., McNeil N., Caldovic L., Devaney J.M., Takanohashi A. et al. A *de novo* mutation in the beta-tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet* 2013; 92(5): 767–773. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.03.018
6. Kancheva D., Chatova T., Guergeltcheva V., Mitev V., Azmanov D.N., Kalaydjieva L. et al. Mosaic dominant TUBB4A mutation in an inbred family with complicated hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord* 2015; 30: 854–858. DOI: 10.1002/mds.26196.
7. Pizzino A., Pierson T.M., Guo Y., Helman G., Fortini S., Guerrero K. et al. TUBB4A *de novo* mutations cause isolated hypomyelination. *Neurol* 2014; 83: 898–902. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000754
8. Miyatake S., Osaka H., Shiina M., Sasaki M., Takanashi J., Haginoya K. et al. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurol* 2014; 82(24): 2230–2237. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000535
9. van der Knaap M.S., Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol* 2017; 134(3): 351–382. DOI: 10.1007/s00401-017-1739-1
10. Curiel J., Rodríguez Bey G., Takanohashi A., Bugiani M., Fu X., Wolf N.I. et al. TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes. *Hum Mol Genet* 2017; 26(22): 4506–4518. DOI: 10.1093/hmg/ddx338
11. Blumkin L., Halevy A., Ben-Ami-Raichman D., Dahari D., Haviv A., Sarit C. et al. Expansion of the spectrum of TUBB4A-related disorders: a new phenotype associated with a novel mutation in the TUBB4A gene. *Neurogenetics* 2014; 15: 107–113. DOI: 10.1007/s10048-014-0392-2
12. Purnell S.M., Bleyl S.B., Bonkowsky J.L. Clinical exome sequencing identifies a novel TUBB4A mutation in a child with static hypomyelinating leukodystrophy. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 608–611. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.051

Поступила: 06.03.20

Received on: 2020.03.06

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.