

На правах рукописи

МОРОЗ АННА АНДРЕЕВНА

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У
ВЗРОСЛЫХ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ БЕЛОГО
ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
профессор, доктор медицинских наук

Сергей Николаевич Иллариошкин

Официальные оппоненты:

Федин Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Дадали Елена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в «___:___» часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы и степень разработанности темы исследования

Лейкоэнцефалопатии (ЛЭ) – обширная гетерогенная группа заболеваний, проявляющихся патологией белого вещества головного мозга различного генеза. Среди множества причин, вызывающих изменения белого вещества, основными являются сосудистые заболевания нервной системы, демиелинизирующие заболевания, а также митохондриальные болезни и другие редкие формы моногенных заболеваний ЦНС. Для этих заболеваний характерны широкий спектр неспецифических клинических симптомов, а также схожая нейровизуализационная картина.

Традиционно считается, что наследственные ЛЭ встречаются преимущественно у детей, и на сегодня имеется крайне мало данных об этих заболеваниях у лиц взрослого возраста. Начало некоторых наследственных ЛЭ после 20 лет, их хроническое, медленно прогрессирующее течение, отсутствие патогномичных клинических и МР-симптомов часто приводят к диагностическим ошибкам [Razvi et al., 2005, Wang et al., 2015].

Группа поздних наследственных ЛЭ чрезвычайно разнородна и постоянно пополняется новыми нозологическими формами. Среди них особый интерес представляют церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ), лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата (ЛССЛ), синдром тремора/атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS) и некоторые другие формы, доступные для диагностики и описанные в ряде популяций. До настоящего времени данные формы изучены недостаточно, что обуславливает низкую осведомленность специалистов – неврологов, генетиков. Поздний возраст дебюта заболеваний ассоциирован с наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые могут приводить к хронической недостаточности мозгового кровообращения, что усугубляет поражение белого вещества головного мозга и в определенной степени «маскирует» проявления наследственных ЛЭ [Smith, 2016]. Неверный и/или несвоевременный диагноз у таких пациентов закономерно приводит к назначению неадекватной терапии.

Цель исследования: оценить встречаемость основных форм наследственных ЛЭ, доступных для диагностики, в группе пациентов взрослого возраста, а также установить их клинические, нейровизуализационные и генетические особенности.

Задачи исследования:

- На невыборочной серии случаев патологии белого вещества оценить встречаемость основных форм наследственных ЛЭ с поздним дебютом (ЦАДАСИЛ, ЛССЛ, FXTAS и др.).
- Определить спектр клинических и нейровизуализационных проявлений выявленных форм наследственных ЛЭ с поздним дебютом, провести сопоставления «генотип-фенотип» в отдельных группах пациентов.
- Разработать подходы к дифференциальной диагностике наследственных форм ЛЭ с поздним дебютом.
- На основании обследования первой российской серии случаев ЦАДАСИЛ и здоровых лиц определить ориентировочную частоту и спектр мутаций гена *NOTCH3* в российской популяции.

Научная новизна

Впервые в российской популяции проведено крупномасштабное исследование клинико-генетических основ ЦАДАСИЛ. В ходе работы был оценен спектр мутаций гена *NOTCH3*, характерный для российских семей, показано отсутствие клинико-генетических коррелятов для данного заболевания. Впервые проведен скрининг здоровых добровольцев на наличие мутаций в гене *NOTCH3* и оценена ориентировочная встречаемость мутаций гена в российской популяции.

Впервые среди российских пациентов описана ЛССЛ с поздним началом, установлены ее основные фенотипические характеристики. Выявлен случай ЛССЛ с дебютом в возрасте 40 лет, что является самым поздним из описанных в литературе на сегодняшний день. У пациентов с ЛССЛ определен спектр мутаций гена *DARS2*, характерный для российских семей, проведен анализ клинико-генетических корреляций.

Описаны первый в России случай синдрома FXTAS и второй случай наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии со сфероидами. Проведен анализ клинической картины, нейровизуализационных данных в сопоставлении с генотипами данных пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что наиболее частыми среди наследственных форм ЛЭ с дебютом во взрослом возрасте являются ЦАДАСИЛ и ЛССЛ. Проведенный клинико-нейровизуализационной анализ с определением генотипов позволил разработать диагностические алгоритмы для двух указанных форм ЛЭ с поздним началом. Разработанный алгоритм помогает корректно выявлять данные заболевания на

начальных этапах, что предотвращает назначение иммуномодулирующей терапии (применяемой в лечении рассеянного склероза (РС), самого частого ошибочного диагноза при ЦАДАСИЛ и ЛССЛ), часто имеющей серьезные нежелательные явления.

Показано, что ЦАДАСИЛ нередко развивается на фоне одного или нескольких сосудистых факторов риска, поэтому их наличие не исключает диагноза наследственной формы ЛЭ. Выявленные закономерности течения ЦАДАСИЛ в виде неврологического либо психоневрологического синдрома позволяют в определенной степени прогнозировать индивидуальное течение заболевания.

Описан специфический клинический и нейровизуализационный симптомокомплекс, характерный для взрослых форм ЛССЛ, что поможет повысить осведомленность специалистов о данном заболевании и повысить его выявляемость.

Благодаря созданной базе семей, отягощенных поздними формами наследственных ЛЭ, удалось выявить носителей мутаций на ранних (в т.ч. доклинических) стадиях заболевания. Это позволило осуществить индивидуальный подход к превентивному назначению терапии, коррекции образа жизни, медико-генетическому консультированию и планированию потомства.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись 243 пациента с подозрением на наследственную форму ЛЭ. Обследование испытуемых проводилось амбулаторно, включало неврологический осмотр, осмотр психоневролога, тестирование по ряду психометрических шкал, регистрацию вызванных потенциалов Р300 и МРТ-исследование головного и спинного мозга. Проанализированы полученные данные, сопоставлены генотипы пациентов с клиническими, нейрофизиологическими и нейровизуализационными параметрами заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее распространенной формой наследственных ЛЭ взрослых является ЦАДАСИЛ. Для российских пациентов с ЦАДАСИЛ характерен ряд отличительных черт в виде более раннего возраста дебюта заболевания, высокой частоты головных болей напряжения и экстрапирамидного синдрома, различных вариантов течения заболевания.

2. Второй по частоте формой наследственных ЛЭ взрослых в обследованной выборке пациентов является ЛССЛ, для которой характерны высокая частота когнитивных расстройств и поражения периферической нервной системы.

3. Среди российских пациентов с ЦАДАСИЛ и ЛССЛ большинство мутаций затрагивают, соответственно, 4-й экзон гена *NOTCH3*, 2-й и 4-й интроны гена *DARS2*. Для большинства мутаций указанных локализаций характерно отсутствие клинико-генетических коррелятов; тем не менее, редкие мутации с вовлечением 6-го и 9-го экзонов гена *NOTCH3*, а также 6-го экзона гена *DARS2*, ассоциированы с более тяжелыми клиническими проявлениями обоих заболеваний.

4. Для наследственных форм ЛЭ характерно наличие ряда специфических проявлений и биомаркеров, позволяющих дифференцировать их от других заболеваний, в первую очередь от РС как наиболее частого ошибочного диагноза. Для своевременной постановки корректного диагноза необходимо рекомендовать генетический скрининг на носительство мутаций в основных кандидатных генах наследственных ЛЭ всем пациентам при выявлении специфических симптомов, а также прямым родственникам носителей мутаций, в том числе при отсутствии симптомов заболевания.

5. Верификация наследственных форм ЛЭ у взрослых может проводиться с помощью разработанного комплексного алгоритма, облегчающего проведение диагностического поиска.

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников I, II, III, V, VI неврологических отделений, нейрохирургического отделения, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» от 27 июля 2018 г. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: 3-м конгрессе Европейской академии неврологии (3rd Congress of the European Academy of Neurology, 24–27 июня 2017 г., Амстердам, Нидерланды), Европейском конгрессе радиологии (European Congress of Radiology, 28 февраля – 3 марта 2018 г., Вена, Австрия), 26-м Европейском конгрессе по психиатрии (26th European Congress of Psychiatry, 3–6 марта 2018 г., Ницца, Франция), 27-й Европейской конференции по инсульту (27th European Stroke Conference, Eurostroke-2018, 11–13 апреля 2018 г., Афины, Греция), XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018» (22–24 мая 2018 г., Москва), 4-м Конгрессе Европейской академии неврологии (4th Congress of the European Academy of Neurology, 16–19 июня 2018 г., Лиссабон, Португалия).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы ДНК-лаборатории, 5-го неврологического отделения, научно-консультативного отделения и отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, 1 из которых принята в печать, и получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно была проведена молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, проанализированы результаты секвенирования и фрагментного анализа. Самостоятельно выполнен клинический осмотр каждого участника исследования. Автором проведена регистрация когнитивных вызванных потенциалов и последующая обработка полученных данных. Автор принимал участие в анализе полученных изображений МРТ. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 144 листах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Работа содержит 16 таблиц и иллюстрирована 24 рисунками. Библиографический указатель содержит 195 источников литературы и 11 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН). Клиническая часть проводилась в V неврологическом отделении, молекулярно-генетический анализ проводился в ДНК-лаборатории при V неврологическом отделении, нейровизуализационная часть – в отделении лучевой диагностики, нейрофизиологическая часть – в лаборатории клинической нейрофизиологии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 1-7/16 от 27.01.2016 г).

2.1. Клинические методы обследования

Суммарно в работу было включено 340 больных и клинически здоровых лиц, в том числе: 243 пациента с подозрением на наследственную форму ЛЭ, а также 97 здоровых лиц, сформировавших группу контроля для скрининга на носительство мутаций в гене *NOTCH3*. В результате проведения генетического анализа кандидатных генов и, соответственно, идентификации конкретных молекулярных форм наследственных ЛЭ была выделена основная группа пациентов (n=44). Общая характеристика пациентов из основной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов.

	ЦАДАСИЛ	ЛССЛ	FXTAS	НДЛС	Общее число обследованных
Число больных (n)	30	11	1	2	243
Пол (м:ж)	16:14	5:6	1:0	2:0	128:115
Возраст (годы)	45,4 ±17,3	27,5 ±7,7	60	55; 32	44,4 ±13,8
Возраст дебюта заболевания (годы)	35,6 ±12,3	16,5 ±11,3	35	53	-
Длительность заболевания (годы)	12,3 ±13,1	11 ±9,2	25	1,5	-

У участников исследования был собран общий и семейный анамнез, выполнялся неврологический и нейропсихологический осмотр, проводилось тестирование по шкалам MoCA (Montreal Cognitive assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций), FAB (Frontal Assessment Battery, Батарея лобной дисфункции), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии).

2.2. Нейрофизиологические методы обследования

Для выявления когнитивных расстройств (КР) на ранних доклинических стадиях заболевания проводилось исследование эндогенных (когнитивных) вызванных потенциалов P300 на аппарате Нейро-МВП-4 (Нейрософт). Данные обрабатывались при

помощи программного обеспечения «Нейро-МВП». Когнитивный компонент ответа оценивался с определением латентности пиков N2, P3, N3 в мс, а также амплитуд N2/P3 и P3/N3 в мкВ.

2.3. Нейровизуализационные методы обследования

Магнитно-резонансная томография

Всем пациентам было выполнено МРТ-исследование на аппарате «Siemens Magnetom Verio 3 T» (Германия) в режимах T1 MPR, T2, T2 dark-fluid (FLAIR). Пациентам с ЦАДАСИЛ для выявления микрокровоизлияний исследование выполнялось также в режиме SWI, пациентам с НДЛС – в режимах SWI (с целью выявления кальцификатов) и ДВИ (для выявления признаков цитотоксического отека). Пациентам с ЛССЛ дополнительно выполнялась МРТ шейного отдела спинного мозга в режимах T1 MPR и T2. Оценка изображений проводилась при помощи программы для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation.

Магнитно-резонансная спектроскопия

Пациентам группы ЛССЛ также проводилась магнитно-резонансная спектроскопия. Исследование заключалось в выполнении одновоксельной магнитно-резонансной спектроскопии по водороду ($^1\text{H-MPC}$) с временем эхо (TE) – 30 мс.

2.4. Молекулярно-генетические методы обследования

Образцы геномной ДНК выделялись из цельной крови с помощью набора для выделения Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Cat. #A1125).

Мутационный скрининг 23 экзонов гена *NOTCH3* и всех экзонов гена *DARS2*, а также прилежащих участков интронов, проводили методом прямого капиллярного секвенирования. Нуклеотидная последовательность образцов анализировалась на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 «Applied Biosystems». Обработка полученных данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Data Collection Software v3.0, Sequencing Analysis Software v5.2 и SeqScape Software v2.5.

Микросателлитное генотипирование экспансии tandemных CGG-повторов, локализованной в 5'-нетранслируемой области гена *FMR1*, проводили методом анализа длин фрагментов с помощью капиллярного гель-электрофореза с лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР с флуоресцентно меченым праймером на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems). Полученные результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems).

Для 2 пациентов с признаками ЛЭ по данным МРТ головного мозга и неоднозначной клинической картиной был проведен мутационный скрининг с помощью диагностической таргетной панели на основе массивного параллельного секвенирования (MPS).

2.5. Статистический анализ данных

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v23 (IBM corp., USA). В ходе анализа качественных данных рассчитывались абсолютные и относительные (в %) значения. Для проверки нормальности распределения значений в выборке использовался критерий Шапиро–Уилка. С целью поиска различий по тем или иным клиническим признакам использовался двухвыборочный t-тест при сравнении параметрических данных и двухвыборочный U-тест при сравнении непараметрических данных. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Корреляционный анализ данных проводился при помощи расчета коэффициента корреляции Спирмена.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью совокупности описанных выше методов нами была обследована невыборочная серия пациентов, обратившихся в ФГБНУ НЦН с характерными неврологическими жалобами и признаками поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ, у которых предполагалась наследственная причина заболевания. Всего обследовано 243 пациента. Среди них по данным проведенного генетического анализа было выявлено: 39 случаев ЦАДАСИЛ (16%); 11 случаев ЛССЛ (4,5%); 2 случая наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии со сфероидами (НДЛС, 0,8%); один случай синдрома FXTAS (0,4%).

3.1. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)

Общая характеристика пациентов

В результате генетического скрининга было выявлено 39 носителей мутаций в гене *NOTCH3*, среди которых 30 человек было доступно для дальнейшего обследования. Таким образом, обследованная в работе выборка пациентов с ЦАДАСИЛ – носителей мутаций в гене *NOTCH3* – была представлена 30 индивидуумами, 3 из которых находились на доклинической стадии заболевания. Возраст дебюта и длительность заболевания на момент осмотра в ФГБНУ НЦН (т.е. на момент постановки диагноза ЦАДАСИЛ) составили, соответственно, 42,6 ($\pm 17,8$) и 12 ($\pm 13,1$) лет.

Направительный диагноз

Среди 30 пациентов 19 (63,3%) имели положительный семейный анамнез. Несмотря на это, 70% пациентов с ЦАДАСИЛ, направленных на ДНК-анализ, имели иной («негенетический») первичный диагноз. Практически у половины пациентов (43%) был установлен диагноз рассеянного склероза (РС), при этом 54% из них хотя бы один раз на протяжении жизни получали по этому поводу пульс-терапию глюкокортикостероидами, а 23% пациентов получали постоянную терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС). Можно заключить, что дебют заболевания в молодом возрасте, многоочаговое поражение вещества головного мозга, а также диссеминация симптомов во времени и пространстве создают определенные трудности при дифференциальной диагностике ЦАДАСИЛ и РС, что было четко показано в нашей выборке пациентов.

Несмотря на общепринятое мнение, что ЦАДАСИЛ опосредует развитие нарушений мозгового кровообращения в отсутствие классических сосудистых факторов риска, у большинства пациентов имелись сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь (55,2%), атеросклероз брахиоцефальных артерий (34,5%), дислипидемия (29,6%) и сахарный диабет (17,9%). У двоих пациентов также имела место черепно-мозговая травма в анамнезе. Эти состояния оказывают воздействие на состояние сосудов головного мозга (в первую очередь – малых сосудов) и могут способствовать развитию прогрессирующей ЛЭ сосудистого генеза. Указанный факт объясняет трудности дифференциальной диагностики ЦАДАСИЛ и отсроченное проведение генетического исследования у некоторых пациентов нашей выборки.

Анализ неврологической картины

Типичный возраст дебюта ЦАДАСИЛ составляет, согласно литературным данным, в среднем 45 лет [Chabriat et al., 2000]. У наших пациентов он составил $35,5 \pm 12,4$ лет, что может являться особенностью российской выборки случаев данного заболевания.

У симптомных пациентов спектр клинических проявлений ЦАДАСИЛ был представлен цефалгическим синдромом (мигрень либо головная боль напряжения), пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой недостаточностью, чувствительными и тазовыми расстройствами (рисунок 1).

Согласно литературным данным, до 40% носителей мутаций в гене *NOTCH3* на начальных стадиях заболевания страдают мигренью с аурой [Adib-Samii et al., 2010, Dichgans et al., 2001]. В нашей выборке головная боль была отмечена у 55,5%

симптомных носителей мутаций *NOTCH3*, однако при этом преобладала головная боль напряжения. Также в обследованной выборке пациентов высокой оказалась частота встречаемости экстрапирамидного синдрома (33,0%) в виде различных расстройств движения (паркинсонизм, дистония, дистонический и постурально-кинетический тремор), что не считается типичным для данного заболевания.

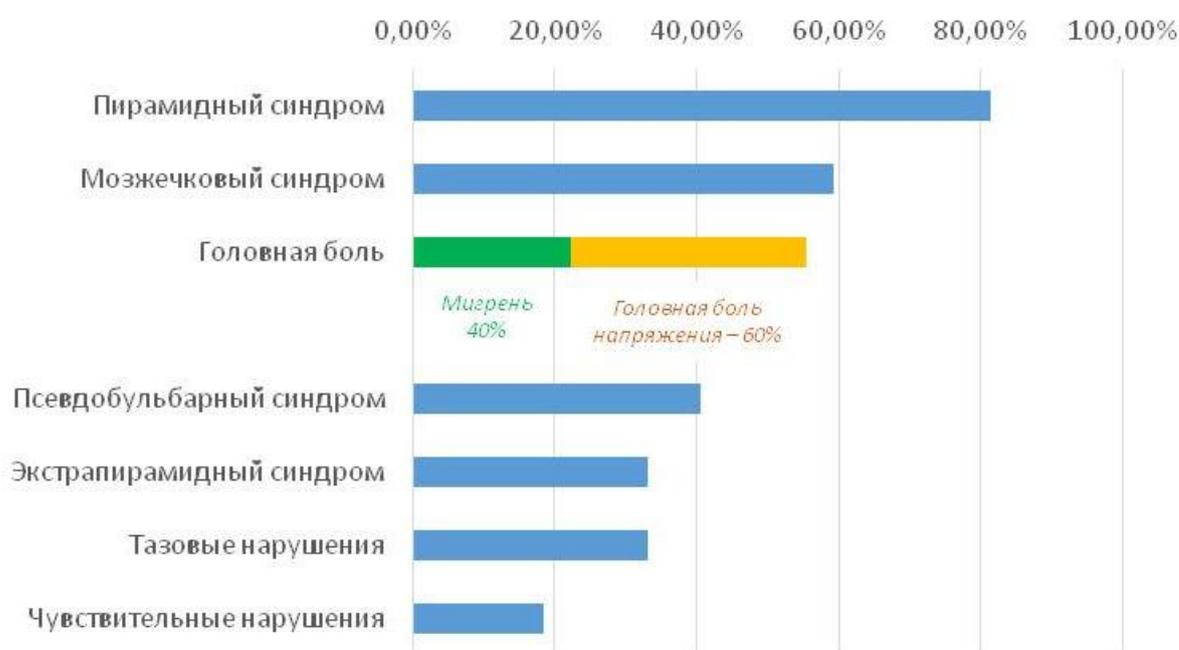


Рисунок 1 - Спектр неврологических проявлений ЦАДАСИЛ.

Нейропсихологическое тестирование

Спектр нарушений, выявленных при проведении нейропсихологического обследования пациентов с ЦАДАСИЛ, а также частота встречаемости отдельных проявлений когнитивной и аффективной дисфункции представлены на рисунке 2.

По результатам тестирования испытуемых по шкале MoCA, нормальных значений (26 и более баллов) достигли лишь 9 (33,3%) пациентов. У остальных лиц средний балл по шкале составил $21,7 \pm 2,7$, медиана оценки составила 23 (20; 23).

Тестирование по шкале HADS выявило у 33,5% пациентов с ЦАДАСИЛ признаки тревоги, у 26% – проявления депрессии. Медианы баллов оценки тревоги и депрессии по шкале HADS составили 4 (3; 8,5) и 4 (1; 7,5), соответственно.

Тестирование по шкале FAB выявило у 60% пациентов с ЦАДАСИЛ лобную дисфункцию, в половине этих случаев она была грубой (медиана баллов оценки лобной дисфункции составила 15 (13; 17)). Полученные данные подчеркивают

распространенность когнитивных и аффективных расстройств при ЦАДАСИЛ, которые встречаются уже на ранних стадиях заболевания.



Рисунок 2 - Результаты нейропсихологического обследования пациентов с ЦАДАСИЛ.

Течение заболевания

Анализ течения заболевания и последовательности возникновения клинических симптомов позволил выделить два основных варианта развития ЦАДАСИЛ: 1) преимущественно ступенеобразное течение заболевания с развитием повторных ОНМК и формированием стойкого неврологического дефицита при относительно сохранных когнитивных функциях (n=10); 2) постепенное прогрессирование заболевания без обострений, быстрое нарастание когнитивного дефицита при минимальных неврологических проявлениях (n=12). Пациенты данных подгрупп не различались ни по возрасту дебюта симптомов, ни по длительности течения заболевания. Между пациентами данных подгрупп не наблюдалось также различий и в нейровизуализационной картине. Выявленные закономерности течения ЦАДАСИЛ в виде неврологического либо психоневрологического синдрома позволяют в определенной степени прогнозировать индивидуальное течение заболевания.

Эндогенные (когнитивные) вызванные потенциалы Р300

С целью объективизации когнитивных нарушений использовалась регистрация эндогенных когнитивных вызванных потенциалов Р300 (рисунок 3).

Исследование выявило те или иные признаки КР у 19 больных ЦАДАСИЛ (70%). Данная методика оказалась более чувствительной для выявления субклинических КР по сравнению с тестированием по шкале МоСА, выявившей КР у 18 пациентов. Таким образом, объективизация данных когнитивного тестирования при помощи инструментальных методов диагностики позволяет раньше выявлять когнитивные нарушения при ЦАДАСИЛ, начиная с самых начальных стадий заболевания.

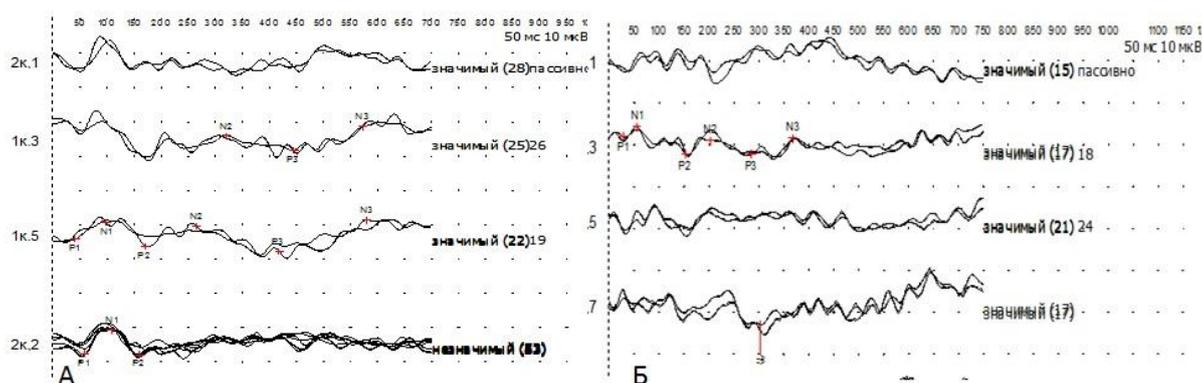


Рисунок 3 - Примеры исследования когнитивных вызванных потенциалов P300. А – снижение амплитуды и увеличение латентности пика P300, грубые изменения параметров пика P300 указывают на выраженные КР; Б – небольшие изменения параметров пика P300 в виде уменьшения амплитуды пика свидетельствуют о снижении объема оперативной памяти.

Нейровизуализационное обследование

Основными МРТ-параметрами, характеризующими ЦАДАСИЛ у пациентов нашей выборки, оказались: гиперинтенсивность белого вещества головного мозга (ГИБВ), локализованная преимущественно в области передних отделов височных долей ($n=29$, 96,6%) и наружных капсул ($n=27$, 90%), но также перивентрикулярно и субкортикально; множественные лакунарные инфаркты в области базальных ядер, ствола мозга и мозжечка ($n=13$, 43,3%); микрокровоизлияния ($n=13$, 43,3%). Таким образом, гиперинтенсивность сигнала в области полюсов височных долей является наиболее специфичным маркером заболевания. У 40% пациентов ($n=12$) выявлялись очаговые изменения в мозолистом теле, что обычно считается не характерным для ЦАДАСИЛ и, вероятно, объясняет высокую частоту постановки диагноза РС.

Характерные изменения были выявлены также у троих клинически здоровых родственников больных (рисунок 4) и у одного добровольца из группы контроля. Следовательно, у данных лиц носительство мутации *NOTCH* уже не является асимптомным, несмотря на клиническую компенсацию. Таким образом, изменения в

веществе мозга развиваются задолго до появления первых симптомов ЦАДАСИЛ.

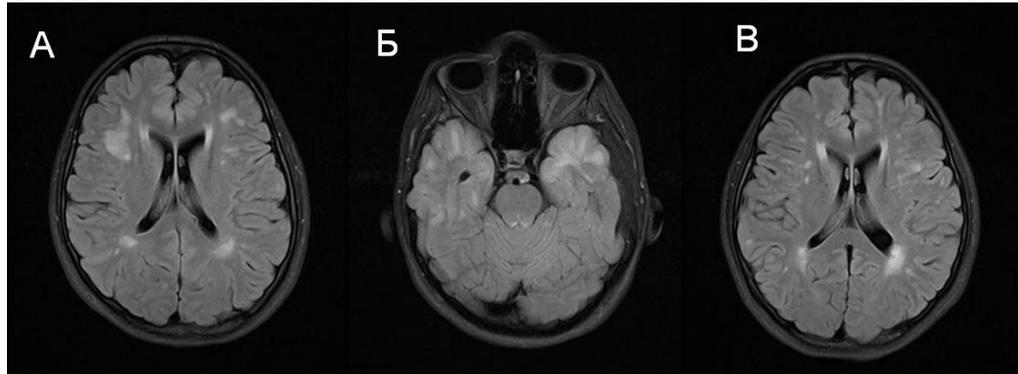


Рисунок 4 - МРТ (режим T2 FLAIR) пациентки По, 20 лет, клинически здоровой родственницы больного с ЦАДАСИЛ.

А – многоочаговое поражение белого вещества головного мозга, в т.ч. Б – полюсов височных долей с обеих сторон, В – наружной капсулы справа.

Генетическое обследование

У абсолютного большинства пациентов с ЦАДАСИЛ (n=26, 86,6%) выявленная мутация располагалась в 4-м экзоне гена *NOTCH3*. Один пациент (3,3%) имел мутацию в 5-м экзоне, один – в 6-м экзоне и один – в 9-м экзоне гена. Также одна пациентка оказалась носителем двух мутаций в 4-м и 6-м экзонах гена. Среди мутаций 4-го экзона наиболее часто встречающимися были следующие: C222Y – 8 пациентов из 4 семей, R141C – 5 пациентов из 2 семей, Y189C – 4 члена одной семьи, R207C – 4 пациента из 3 семей. На рисунке 5 представлены все выявленные мутации гена *NOTCH3*.

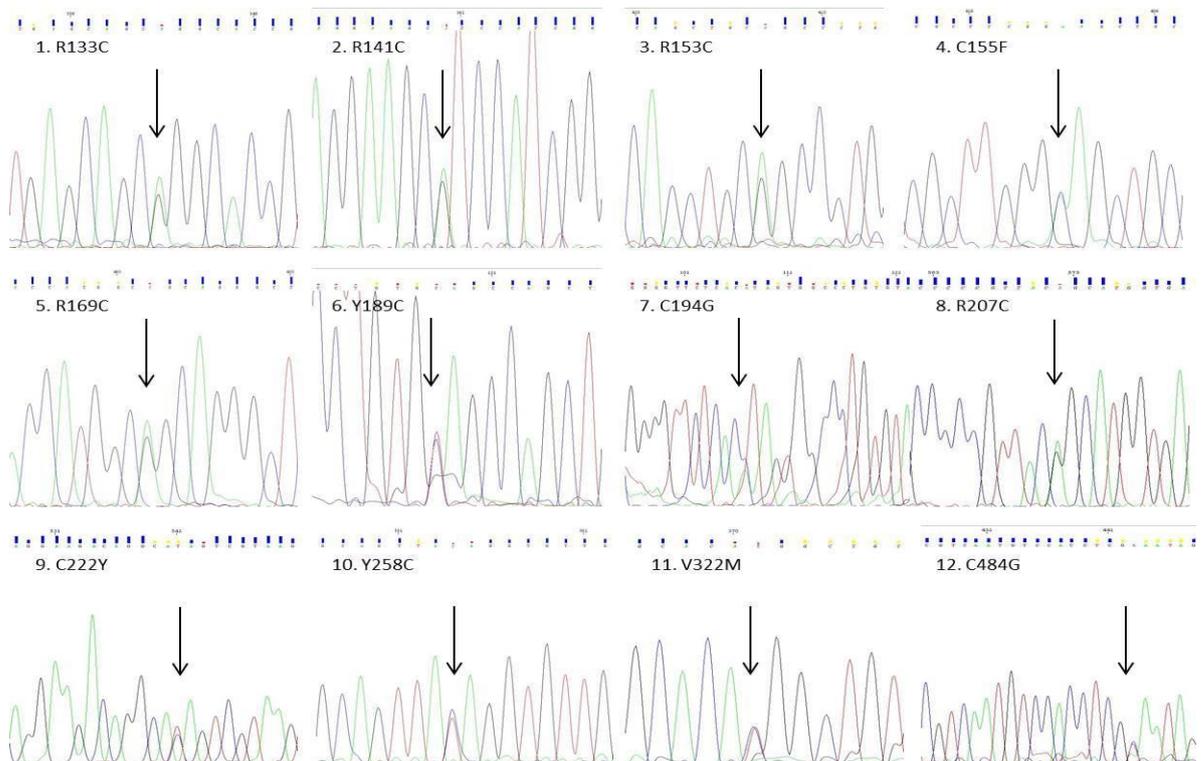


Рисунок 5 - Мутации гена *NOTCH3* (указаны стрелкой), прямое секвенирование.

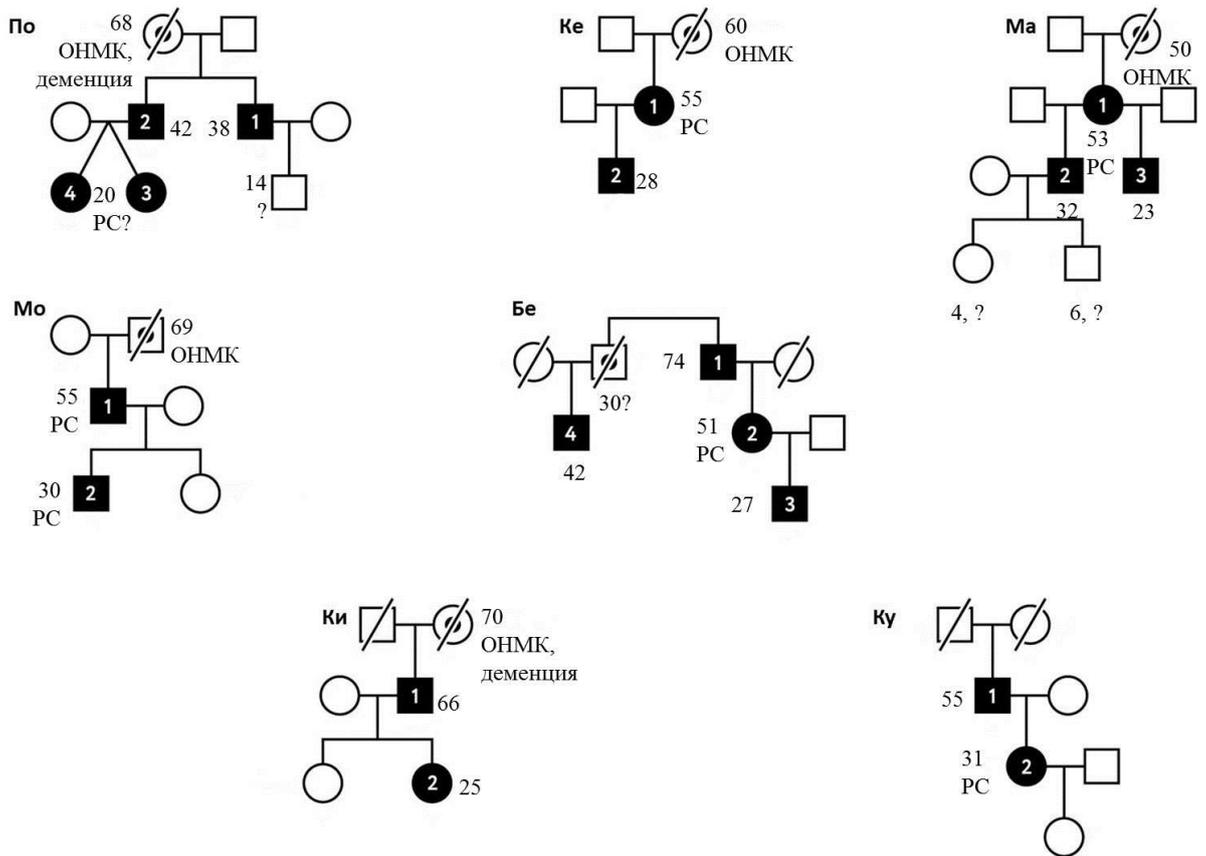


Рисунок 6 - Родословные семейных случаев ЦАДАСИЛ.

Суммарно нами было выделено 7 семей, отягощенных ЦАДАСИЛ (рисунок 6). Ввиду того, что различные генотипические варианты были представлены малым числом пациентов, провести полноценный поиск корреляций между генотипом и фенотипом не представилось возможным. Тем не менее, удалось выявить некоторые особенности: наиболее инвалидизированными по сравнению со всей выборкой оказались носители мутаций в 6-м и 9-м экзонах гена *NOTCH3*.

При ДНК-анализе образцов ДНК клинически здоровых лиц в общей популяции оказалось, что частота выявления мутаций в гене *NOTCH3* достаточно высока – ориентировочно 1 на 100 человек (1,03%), или 0,52% всех исследованных хромосом.

3.2. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата (ЛССЛ)

Клиническая характеристика пациентов

Всего было выявлено 11 пациентов (5 мужчин, 6 женщин) с различными мутациями в гене *DARS2*, что определяет диагноз ЛССЛ. Все пациенты были симптомными носителями мутаций. Возраст дебюта и длительность заболевания на момент осмотра и постановки диагноза ЛССЛ составили, соответственно, 27,5 ($\pm 7,7$) и

11 ($\pm 9,2$) лет. Среди данных пациентов у пяти заболевание развилось во взрослом возрасте. В литературе описаны лишь единичные случаи ЛССЛ с поздним началом, вплоть до манифестации в 35 лет [Moore et al., 2012]. Нами же выявлена пациентка с дебютом заболевания в возрасте 40 лет, на сегодня это самый поздний возраст дебюта ЛССЛ из всех описанных в литературе случаев.

Среди 11 обследованных пациентов 10 (91%) длительное время наблюдались у неврологов с иными диагнозами, половина пациентов ($n=5$, 45,5%) имела установленный диагноз РС, 2 из них (40%) многократно получали пульс-терапию кортикостероидами, один пациент получал постоянную терапию ПИТРС. Болезнь Фридрейха была первоначально диагностирована у 3 пациентов, болезнь Шарко–Мари–Тута – у 2.

Спектр неврологических нарушений, выявленных у пациентов с ЛССЛ, представлен на рисунке 7.

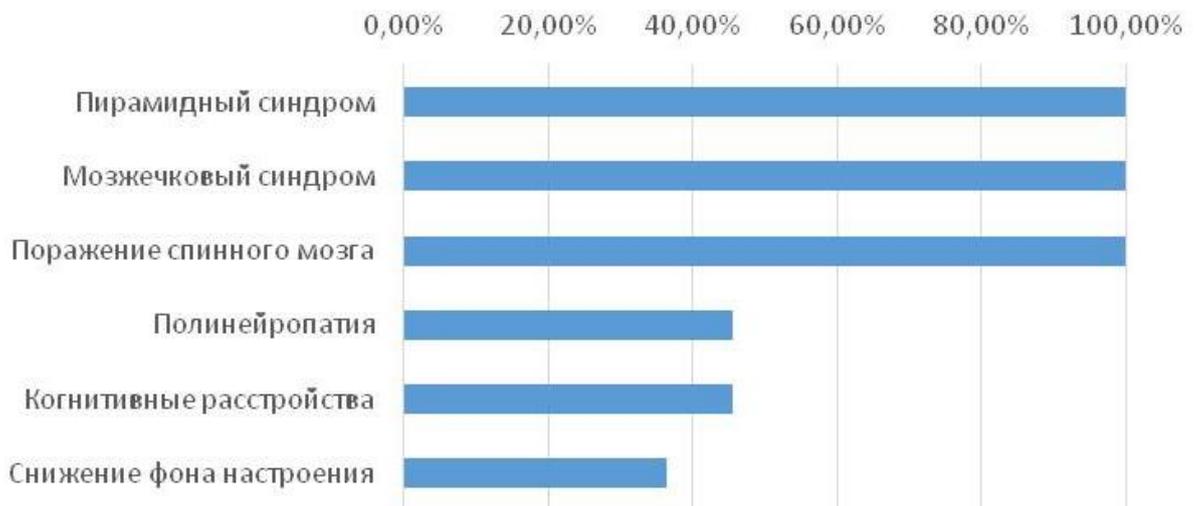


Рисунок 7 - Спектр неврологических проявлений ЛССЛ

Согласно имеющимся и весьма немногочисленным литературным данным, [Labauge et al., 2007, Synofzik et al., 2011], когнитивные и аффективные нарушения не считаются характерными для ЛССЛ с поздним началом. Высокая выявляемость признаков полинейропатии и когнитивных расстройств в нашем исследовании, по-видимому, отражает особенности российской выборки пациентов с ЛССЛ.

Нейропсихологическое тестирование

Нейропсихологический осмотр пациентов с ЛССЛ выявил ряд симптомов, спектр и частота встречаемости которых приведены на рисунке 8.

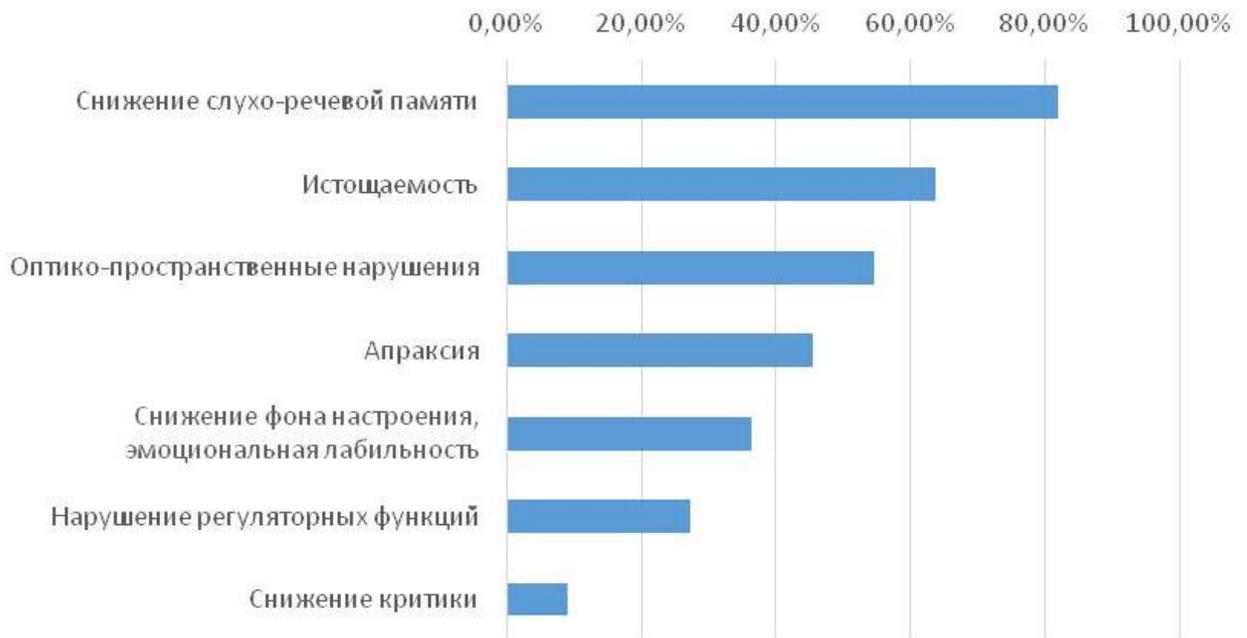


Рисунок 8 - Спектр психоневрологических проявлений ЛССЛ

Тестирование по шкалам MoCA и HADS выявило КР и признаки депрессии у 4 пациентов (36,4%), тестирование по шкале FAB выявило лобную дисфункцию у 5 пациентов (45,5%).

Эндогенные (когнитивные) вызванные потенциалы P300

При исследовании P300 в выборке пациентов с ЛССЛ у 5 пациентов выявлены КР. Таким образом, регистрация вызванных потенциалов оказалась более чувствительной для детекции КР по сравнению с тестированием по шкале MoCA.

Нейровизуализационное обследование

Основными нейровизуализационными параметрами, характеризующими обследованных пациентов с ЛССЛ, оказались: ГИБВ, локализованная перивентрикулярно, в глубоких отделах полушарий большого мозга, задних отделах мозолистого тела, заднем бедре внутренней капсулы, полушариях мозжечка, верхних и нижних ножках мозжечка, а также в пирамидных и спинномозжечковых путях; гиперинтенсивность сигнала от спинного мозга, локализованная преимущественно на шейном уровне, по ходу задних и боковых канатиков (рисунок 9); повышение пика лактата в измененном белом веществе при МР-спектроскопии.

По данным литературы [Van der Кнаар et al., 2003], в отсутствие генетического подтверждения носительства мутаций в гене *DARS2*, для постановки диагноза детской формы ЛССЛ достаточным является обнаружение измененного МР-сигнала от белого

вещества больших полушарий головного мозга очагового либо сливного характера, задних канатиков спинного мозга, пирамид продолговатого мозга. Согласно нашим результатам, для ЛССЛ с поздним дебютом также характерны указанные МР-симптомы.

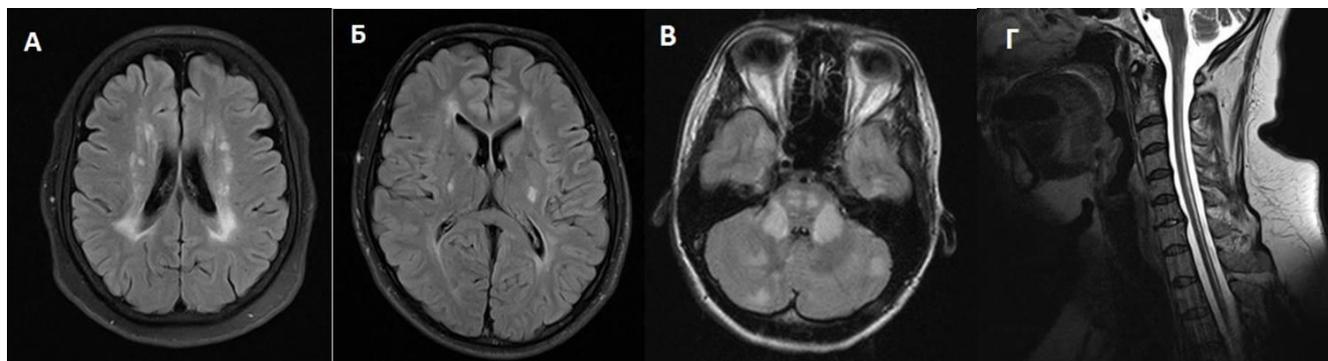


Рисунок 9 - МРТ головного мозга пациентки М., 43 лет, с ЛССЛ (А–В – режим T2 FLAIR, Г – режим T2).

Изменения сигнала от перивентрикулярных отделов белого вещества головного мозга (А), заднего бедра внутренней капсулы с обеих сторон (Б), моста и средних ножек мозжечка (В), дорсальных отделов спинного мозга (Г)

Генетическое обследование

На рисунке 10 приведены мутации гена *DARS2*, выявленные в ходе работы.

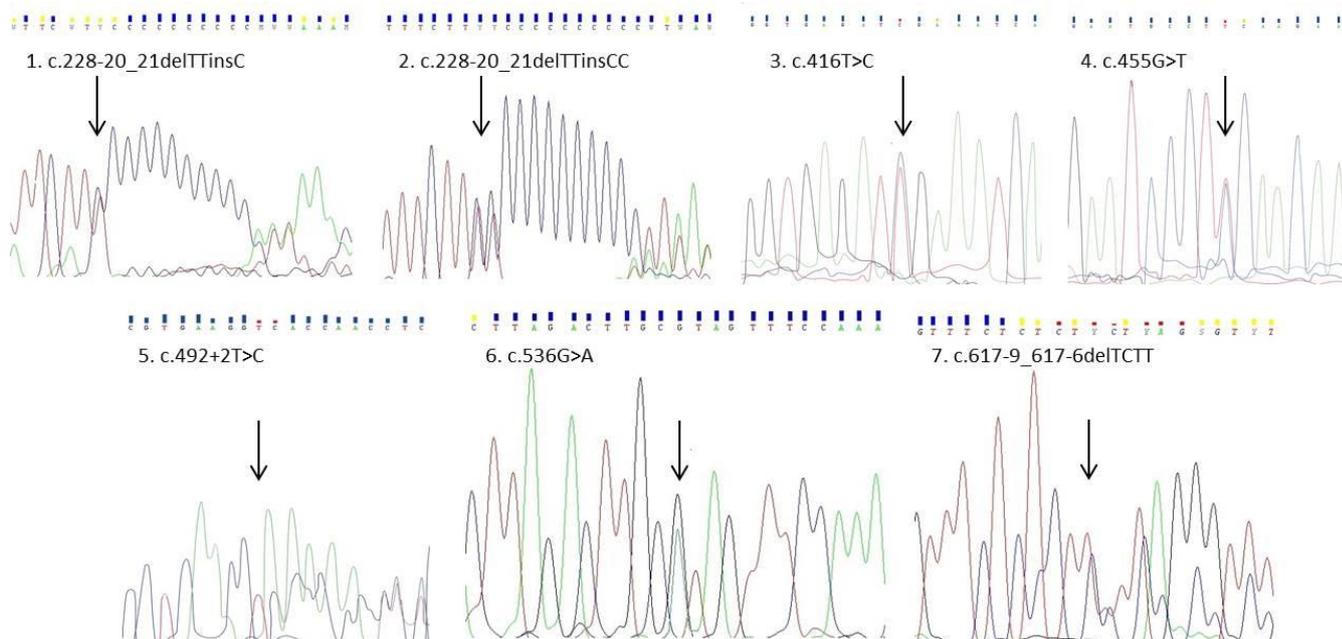


Рисунок 10 - Мутации гена *DARS2* (прямое секвенирование). Стрелка указывает на место делеции либо нуклеотидной замены

Все пациенты с ЛССЛ (n=11) оказались компаунд-гетерозиготными носителями двух различных патогенных мутаций гена *DARS2*. Одна из двух мутаций у всех пациентов всегда была в одной и той же области второго интрона: в 9 случаях это был

генотип с.228-20_21delTinsC, а в двух – с.228-21_20delTTinsCC. Остальные мутации, выявленные при секвенировании гена *DARS2*, располагались в экзонах 5 (27,3%) и 6 (18,2%), а также прилегающих к ним участках интронов 5 (45,5%) и 6 (9,1%). Наиболее грубая клиническая симптоматика отмечалась у носителей мутации в экзоне 6 гена *DARS2*.

Обращает на себя внимание значительная вариабельность возраста дебюта ЛССЛ — от раннего детского до взрослого. Известно, что возникновение мутаций в гене *DARS2* ведет не к полному прекращению работы митохондриальной аспартил-тРНК-синтетазы, а лишь к снижению ее активности [Sauter et al., 2015, Scheper et al., 2007]. Вероятно, разные генотипы, а именно комбинации мутаций и их взаимодействие, ведут к снижению ферментативной активности разной степени выраженности. Определенные генотипы могут обуславливать весьма «мягкие» фенотипические проявления, ввиду чего большая часть ЛССЛ с поздним дебютом остается нераспознанной. Можно предполагать, что истинная частота встречаемости ЛССЛ существенно недооценена.

3.3. Синдром FXTAS

В ходе работы был проведен скрининг на носительство мутаций и премутаций в гене *FMRI* образцов ДНК 19 пациентов (12 мужчин, 7 женщин, 56,5±15,3 года), наблюдавшихся в ФГБНУ НЦН с диагнозами атипичного паркинсонизма, спиноцереbellарных атаксий и эссенциального тремора, имевших характерные изменения в белом веществе головного мозга. В результате нами был выявлен один носитель премутации в гене *FMRI*, у которого число копий tandemных CGG-повторов составило 58, что с молекулярной точки зрения определяет диагноз синдрома FXTAS.

Клинически в данном уникальном наблюдении у мужчины 60 лет отмечен двусторонний горизонтальный нистагм, крупноамплитудный постурально-кинетический тремор обеих рук с выраженным интенционным компонентом и эпизодический тремор головы (более 30 лет назад был диагностирован эссенциальный тремор), дискоординация в руках, шаткость при ходьбе; тестирование по шкале MoCA – 22 балла. При МРТ выявлены диффузная атрофия головного мозга и поражение белого вещества больших полушарий, очаговое поражение средних ножек мозжечка.

Методом фрагментного анализа выявлена «промежуточная» степень экспансии tandemных CGG-повторов (58 копий) в промоторной 5'-нетранслируемой области гена *FMRI* (рисунок 11).

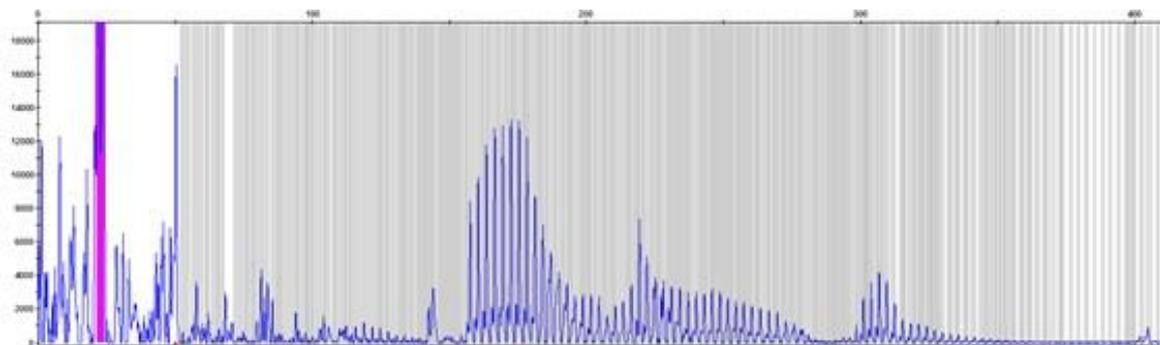


Рисунок 11 - Фрагментный анализ гена *FMR1*. Пациент К. с синдромом FXTAS. Выявляется экспансия CGG-повторов в промоторной области гена (58 копий)

Таким образом, на основании клинической картины, данных МРТ, а также результатов молекулярно-генетического тестирования у пациента может быть диагностирован синдром FXTAS. Это первый выявленный случай данной генетической формы ЛЭ в нашей стране.

3.4. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами (НДЛС)

При генетическом скрининге нами были выявлены два родственных пациента с редкой формой ЛЭ – наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией со сфероидами (НДЛС).

У пробанда, мужчины 55 лет, болеющего на протяжении полутора лет, были выявлены дизартрия и дисфагия, олигобрадикинезия, двусторонний рефлекс Бабинского, статическая и динамическая атаксия, диспраксия ходьбы. Нейропсихологический осмотр выявил умеренное когнитивное снижение, выраженную лобную дисфункцию и субклиническую депрессию. При МРТ обнаружены диффузно-очаговые изменения в субкортикальном и глубоком белом веществе обоих полушарий большого мозга, повышение МР-сигнала в режиме T2 от волокон мозолистого тела, вдоль волокон кортикоспинального, зоны повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ и пониженного МР-сигнала на ИКД-карте. В подкорковых структурах с двух сторон выявлено повышение сигнала в режиме SWI, вероятнее всего, соответствующее кальцинатам (рисунок 12). Параллельно с обследованием пробанда МР-томография головного мозга была выполнена его сыну, который на момент обследования был клинически здоров. Исследование выявило аналогичные изменения вещества головного мозга меньшей степени выраженности.

Проведение таргетного MPS-анализа с панелью нейродегенеративных заболеваний выявило наличие двух патогенных мутаций, соответственно, в 7-м и 17-м экзонах гена *CSF1R*, что позволило установить молекулярный диагноз НДЛС.

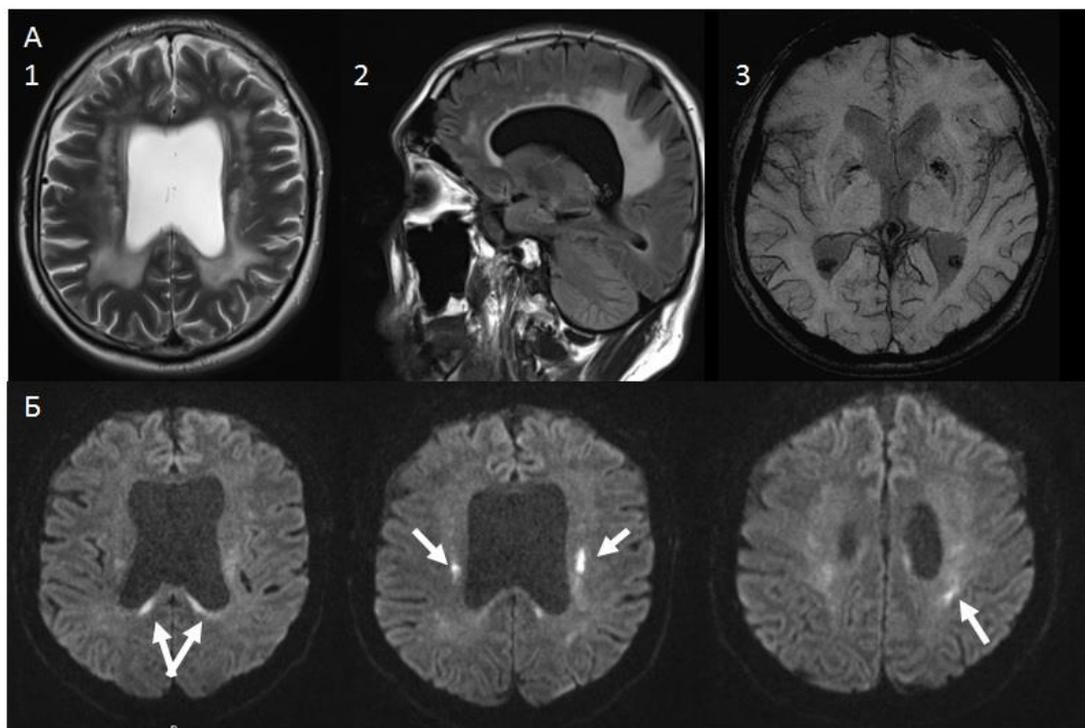


Рисунок 12 - МРТ головного мозга пациента Е. с НДЛС.

А1, 2 (режимы T2, T2 FLAIR) – ГИБВ, А3 (режим SWI) – повышение сигнала от подкорковых структур с обеих сторон. Б (режим ДВИ) – зоны повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ в семиовальных центрах, мозолистом теле

Выявленная в настоящей работе семья с НДЛС – это второе в отечественной литературе описание данной формы ЛЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в работе данные демонстрируют сложности в дифференциальной диагностике поражения белого вещества головного мозга. Широкий спектр фенотипических проявлений ЛЭ с поздним началом, отсутствие патогномоничных клинических и нейровизуализационных симптомов, неспецифичность изменений белого вещества головного мозга, выявляемых на ранних стадиях заболевания, низкая осведомленность специалистов о данных заболеваниях обуславливают трудности в их диагностике. Ключом к правильному диагнозу являются тщательная оценка семейного анамнеза и скрупулёзный анализ клинических и нейровизуализационных симптомов, что на последнем этапе подкрепляется результатами ДНК-тестирования.

Нами разработаны алгоритмы диагностики описанных в работе наследственных форм ЛЭ у взрослых пациентов, упрощающие верификацию конкретной формы ЛЭ (рисунок 13).

При наличии отягощенного семейного анамнеза, прогрессирующих когнитивных и двигательных расстройств в сочетании с признаками поражения белого вещества головного мозга, независимо от пола и возраста пациента, среди широкого круга заболеваний следует думать о наследственных формах ЛЭ, выявляемость которых будет постепенно возрастать по мере расширения современных диагностических возможностей и повышения осведомленности врачей (неврологов, генетиков) об этих формах патологии.

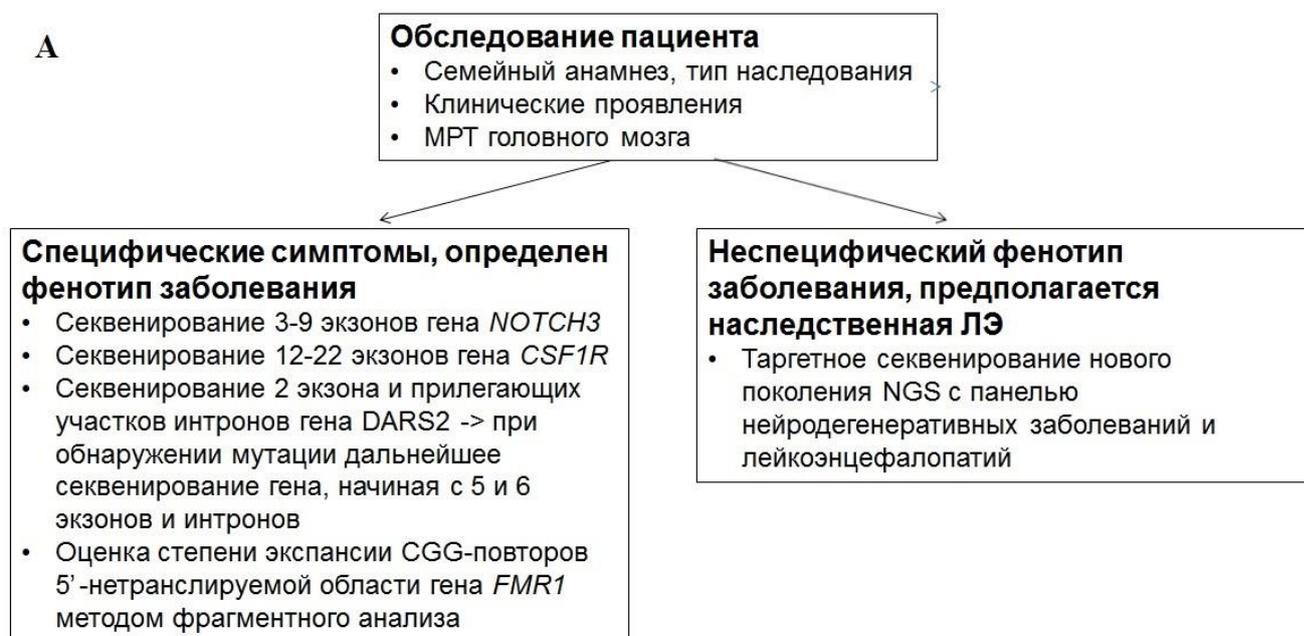
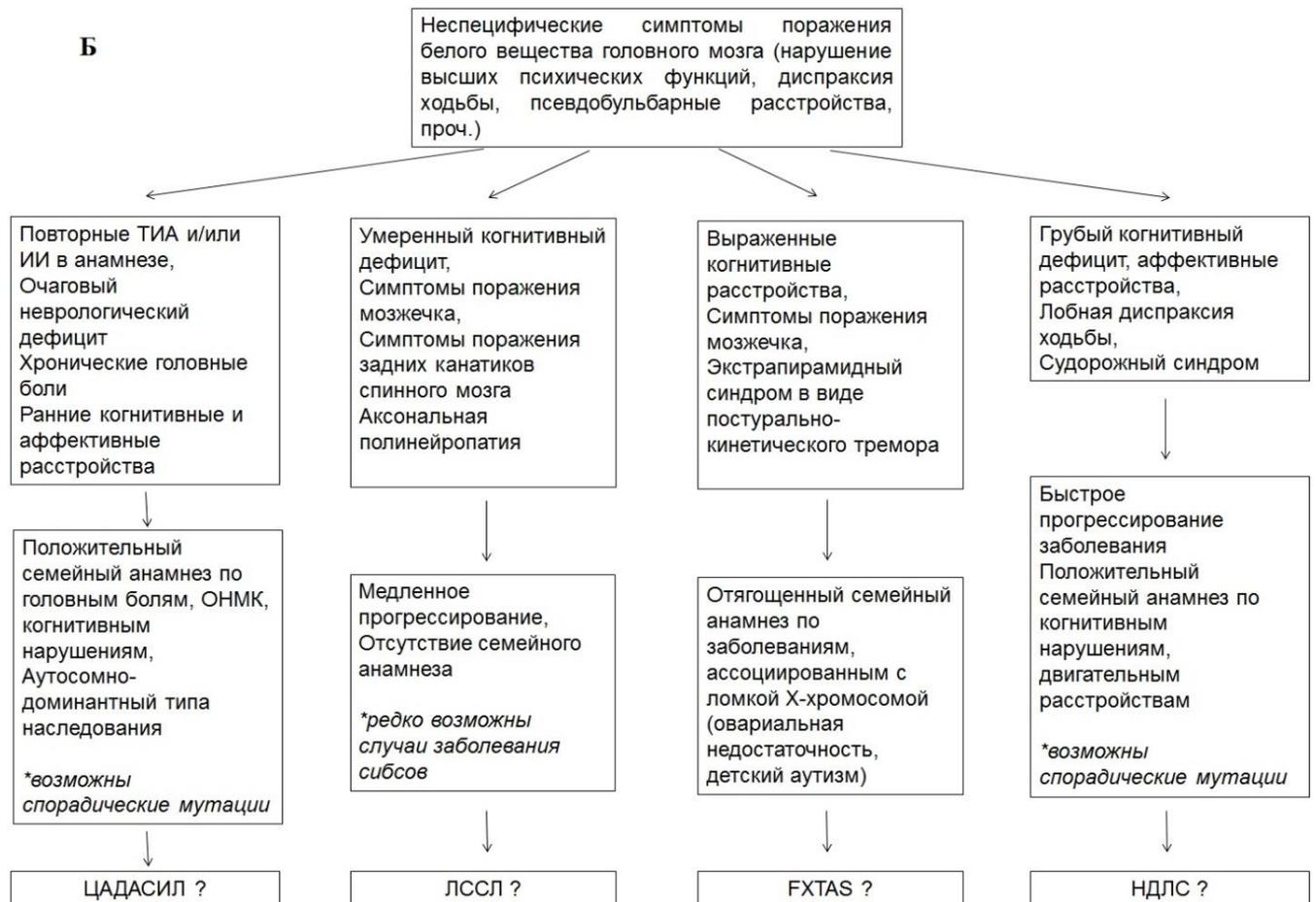


Рисунок 13 - Общий алгоритм диагностики (А), дифференциальная диагностика клинических (Б) и радиологических (В) симптомов некоторых наследственных форм ЛЭ у взрослых



ВЫВОДЫ

1. Наследственные лейкоэнцефалопатии взрослых – гетерогенная группа заболеваний, проявляющихся сочетанием двигательных, когнитивных и аффективных расстройств, а также сходной нейровизуализационной картиной в виде диффузно-очагового поражения белого вещества головного мозга. В выборке российских пациентов наиболее часто встречающимися формами этих заболеваний являются ЦАДАСИЛ и ЛССЛ, частота ошибочных диагнозов при которых достигает 70–90%; в единичных семьях могут выявляться также синдром FXTAS и наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами.

2. Клиническими особенностями ЦАДАСИЛ у пациентов в российской популяции являются: более ранний возраст дебюта заболевания по сравнению с другими выборками, описанными в мире; преобладание головной боли напряжения над мигренью (60% и 40%, соответственно); высокая частота встречаемости экстрапирамидного синдрома (33%); существование различных типов течения заболевания – неуклонно прогрессирующих форм с развитием грубых когнитивных расстройств и форм с развитием повторных нарушений мозгового кровообращения и формированием стойкого неврологического дефицита.

3. У российских пациентов с ЦАДАСИЛ большинство мутаций *NOTCH3* (86,6%) локализованы в 4-м экзоне гена, описаны единичные мутации в 6-м (6,7%), 5-м и 9-м экзонах гена (по 3,3%). В основной подгруппе пациентов с мутациями в 4-м экзоне заболевание характеризуется отсутствием четких корреляций между генотипом и фенотипическими проявлениями (возрастом дебюта и длительностью болезни, клиническим синдромом, нейровизуализационными характеристиками).

4. Второй по частоте наследственной лейкоэнцефалопатией у взрослых является ЛССЛ. В российской популяции особенностями заболевания, помимо характерных для него пирамидно-мозжечкового синдрома и поражения дорсальных отделов спинного мозга, являются высокая частота поражения периферической нервной системы (45,5%) и когнитивных расстройств (45,5%), отсутствие судорожного синдрома. Большинство мутаций затрагивает 2-й и 4-й интроны гена *DARS2*. Наиболее тяжелые фенотипические проявления ЛССЛ ассоциированы с мутациями в 6-м экзоне гена *DARS2*.

5. При наследственных лейкоэнцефалопатиях взрослых имеет место длительный пресимптомный период, на протяжении которого постепенно формируются характерные изменения в белом веществе головного мозга. В связи с этим МРТ

головного мозга может рассматриваться как ключевой метод ранней диагностики, предваряющий более сложное молекулярно-генетическое тестирование.

6. Для наследственных лейкоэнцефалопатий взрослых характерно наличие субклинических когнитивных нарушений, выявляемых уже на самых ранних стадиях заболевания. Чувствительным методом выявления когнитивных нарушений у данной категории пациентов являются когнитивные вызванные потенциалы, которые в качестве биомаркера могут применяться как у больных, так и у клинически здоровых лиц из группы риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дифференциальная диагностика ЦАДАСИЛ базируется на анализе семейного анамнеза, наличии некоторых клинических (головная боль, ранние когнитивные расстройства) и нейровизуализационных (вовлечение в патологический процесс полюсов височных долей и др.) маркеров. Генетический скрининг на носительство мутаций *NOTCH3* следует рекомендовать пациентам с рассеянным склерозом, повторными нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе при обнаружении соответствующих маркеров заболевания, а также прямым родственникам носителей мутаций в гене *NOTCH3*, в том числе при отсутствии симптомов заболевания.

2. При проведении ДНК-диагностики ЦАДАСИЛ первым этапом целесообразно выполнять генетический скрининг 4-го экзона *NOTCH3*. При исключении мутаций в этой области гена может быть рекомендовано секвенирование экзонов с 5-го по 9-й и, при необходимости, – всей кодирующей области гена.

3. Разработанные диагностические алгоритмы наследственных лейкоэнцефалопатий у взрослых могут быть рекомендованы для дифференциальной диагностики широкого круга заболеваний, сопровождающихся патологией белого вещества.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патент на изобретение №2620944 Российской Федерации. Способ выявления экспансии тринуклеотидных CGG-повторов в 5'-нетранслируемой промоторной области гена *FMRI* при заболевании – синдроме тремора/атаксии, ассоциированном с ломкой X-хромосомой (FXTAS) / Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова, А.А. Мороз, Е.О. Иванова, Я.И. Алексеев, С.Н. Иллариошкин, С.Л. Тимербаева.: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии».- №2016151607/16; заявл. 27.12.16: опубл. 30.05.17.
2. Мороз, А.А. Дифференциальная диагностика церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией / А. А. Мороз, Н. Ю. Абрамычева, М. С. Степанова и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова**. — 2017. — Т. 117, № 4. — С. 75–80.
3. Мороз, А. А. Атипичные клинические случаи церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (цадасил) / А. А. Мороз, Н. Ю. Абрамычева, Е. О. Иванова и др // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 68–71.
4. Мороз, А.А. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидными включениями ассоциированная с двумя мутациями гена *CSFR1*: описание семейного случая / А.А. Мороз, М.Р. Забитова, З.Ш. Гаджиева и др // **Нервные болезни**. – 2018. – Т. 8, №2. – С. 52-56.
5. Мороз, А.А. Редкая форма лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с геном DARS2: российский опыт / А.А. Мороз, Е.П. Нужный, Ю.А. Селивёрстов и др // **Неврологический журнал**. – 2018. – Т. 23, № 2.
6. Курочкина, Н.С. Нейровизуализационные характеристики изменений вещества головного мозга при генетической форме микроангиопатии (ЦАДАСИЛ) / Н.С. Курочкина, А.А. Мороз, Р.Н. Коновалов и др. // **Медицинская визуализация**. – 2018. – в печати.
7. Moroz, A. Atypical phenotypes of CADASIL / Moroz A., Abramychewa N., Konovalov R., Illarioshkin S., Timerbaeva S. // *European Journal of Neurology*. – 2017. – Vol.24, Suppl.1. – P.309.
8. Moroz, A. Neuropsychological approach to the diagnostics of white matter brain pathology on a clinical model of patients with cadasil disease / M. Kovyazina, K. Fomina, A. Moroz, N. Kurochkina // *European Psychiatry*. — 2018. — Vol. 48, no. S. — P. 579–579.
9. Moroz, A. Late-onset leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL): Russian experience / A. Moroz, E. Nuzhnyi, Y. Seliverstov, N. Abramychewa, I. Krotenkova, S. Illarioshkin // *European Journal of Neurology*. – 2018. – Vol.25, Suppl.2. – P.450.
10. Kurochkina, N. Neuroimaging signs and features of brain lesions in patients with CADASIL / N. Kurochkina, A. Moroz, R. Konovalov, M. Krotenkova, S. Illarioshkin // *Insights Imaging*. – 2018. – Vol.9, Suppl.1. – P. 331–332.

11. Fomina, K. The prospects of inter-analyzer (IAI) research in neuropsychology / Fomina K., Kovyazina M., Moroz A., Kurochkina N. // Cerebrovascular diseases. – 2018. – Vol.45, Suppl.1. – P.324.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИ – взвешенное изображение

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КР – когнитивные расстройства

ЛССЛ – лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата

ЛЭ – лейкоэнцефалопатия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НДЛС – наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РС – рассеянный склероз

тРНК – транспортная РНК

ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией

ЦНС – центральная нервная система

FAB – frontal assessment battery

FXTAS – fragile-X associated tremor/ataxia syndrome

HADS – hospital anxiety and depression scale

MoCA – Montreal cognitive assessment

MPS – massively parallel sequencing

SWI – susceptibility weighted imaging