

Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Абдуллаева Л.М.¹, Куренков А.Л.¹, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Лялина А.А.¹, Иокша В.А.¹

Ювенильный боковой амиотрофический склероз, обусловленный мутацией в гене *SPTLC2*: описание клинического случая

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Ювенильный боковой амиотрофический склероз (БАС) — редкая группа заболеваний двигательных нейронов с возрастом дебюта заболевания до 25 лет. Ювенильный БАС чаще имеет генетическое происхождение, чем спорадические формы БАС, возникающие у взрослых, и генетический анализ этих случаев с ранним началом даёт возможность идентифицировать гены, вызывающие заболевание. В статье представлен клинический случай редкого варианта ювенильного БАС, обусловленный мутацией в гене *SPTLC2*. Случаи с ранним началом заболевания характеризуются медленным прогрессированием и варибельным фенотипом, что часто затрудняет постановку точного диагноза, в связи с этим пациенты с комбинированным поражением верхних и нижних двигательных нейронов в возрасте до 25 лет должны быть комплексно обследованы, особенно на предмет генетических мутаций.

Ключевые слова: ювенильный боковой амиотрофический склероз; ген *SPTLC2*; ген *SPTLC1*; болезнь двигательного нейрона

Соблюдение этических стандартов. Все фотоматериалы публикуются с письменного согласия родителей ребёнка.

Для цитирования: Абдуллаева Л.М., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Лялина А.А., Иокша В.А. Ювенильный боковой амиотрофический склероз, обусловленный мутацией в гене *SPTLC2*: описание клинического случая. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2023; 4(4): 208–214
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-208-214>
<https://elibrary.ru/nikrvo>

Для корреспонденции: Абдуллаева Луизат Муслимовна — мл. науч. сотр. лаб. редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-невролог центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: instorm@inbox.ru

Участие авторов:

Абдуллаева Л.М. концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Куренков А.Л. концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Кузенкова Л.М. редактирование;

Лялина А.А. редактирование;

Иокша В.А. редактирование.

Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 12.10.2023

Принята к печати 08.11.2023

Опубликована 28.12.2023

Luizat M. Abdullaeva¹, Alexey L. Kurenkov¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Anastasiya A. Lyalina¹, Victoria A. Ioksha¹

Juvenile amyotrophic lateral sclerosis caused by a mutation in the *SPTLC2* gene: case presentation

¹National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Russian Federation

Juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare group of motor neuron diseases, with the age of onset up to 25 years. Juvenile ALS more commonly has genetic origin vs. sporadic forms of ALS that develop in adulthood. Genetic analysis of these cases with early onset makes it possible to identify the genes responsible for the disease. Here we present a case of a rare variant of juvenile ALS caused due to the *SPTLC2* gene mutation.

Cases with early disease onset are characterized by slow progression and variable phenotype, which often makes accurate diagnosis challenging. Therefore patients with combined upper and lower motor neuron disorders aged under 25 years should undergo comprehensive examination, in particular to identify gene mutations.

Keywords: juvenile amyotrophic lateral sclerosis; *SPTLC2* gene; *SPTLC1* gene; motor neuron disease

Compliance with ethical standards. All photographs are published with the written consent of the child's parents.

For citation: Abdullaeva L.M., Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Lyalina A.A., Ioksha V.A. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis caused by a mutation in the *SPTLC2* gene: case presentation. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(4): 208–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-208-214>
<https://elibrary.ru/nikrvo>

For correspondence: Luizat M. Abdullaeva — junior research assistant of the laboratory of rare hereditary childhood disorders of the Medical and Genetic Center, Neurologist of the Center of Child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: instorm@inbox.ru

Information about authors:

Abdullaeva L.M., <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>
Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Lyalina A.A., <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>
Ioksha V.A., <https://orcid.org/0000-0002-7548-3831>

Contribution:

Abdullaeva L.M. concept and design, text writing, editing;
Kurenkov A.L. concept and design, text writing, editing;
Kuzenkova L.M. editing;
Lyalina A.A. editing;
Ioksha V.A. editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: October 10, 2023

Accepted: November 11, 2023

Published: December 28, 2023

Введение

Ювенильный боковой амиотрофический склероз (БАС) является редким нейродегенеративным заболеванием, вызывающим дегенерацию верхних и нижних мотонейронов, с возрастом начала заболевания < 25 лет [1–3]. Возраст начала, характер дегенерации двигательных нейронов и прогрессирование заболевания широко варьируются среди пациентов с БАС и включают более распространённые, спорадические формы БАС с началом во взрослом возрасте и моногенные формы, которые обычно лежат в основе семейных и ювенильных форм [4]. Случаи с ранним началом заболевания характеризуются медленным прогрессированием и вариабельным фенотипом, что часто затрудняет постановку точного диагноза [5].

С тех пор как в 1993 г. был идентифицирован первый ген, вызывающий БАС, — *SOD1*, более чем в 50 генах были идентифицированы мутации как потенциальная причина БАС [6]. Несколько редких вариантов (*p.A20S*, *p.Y23F*, *p.L39del*, *p.S331Y* и *p.F40_S41del*) в гене субъединицы 1 длинноцепочечного основания серинпальмитоилтрансферазы (*SPTLC1*) были идентифицированы как причина развития ювенильного БАС [4, 7]. Эти варианты *SPTLC1* действуют доминантно и нарушают нормальную гомеостатическую регуляцию фермента серинпальмитоилтрансферазы (SPT) с помощью его природных ингибиторов, церамидов и белков ORMDL (ogosome-like — небольшие трансмембранные белки, которые являются центральными регуляторами активности SPT), что приводит к нерегулируемой активности SPT и повышенному биосинтезу канонических продуктов SPT, вызывающему нейродегенерацию [4].

В 2022 г. в 5 семьях с БАС идентифицирован специфический патогенный вариант родственного гена

SPTLC2 (p.E260K), который аналогичным образом приводит к неограниченной активности SPT [4].

Анализ имеющихся в зарубежной литературе публикаций демонстрирует относительно небольшое количество работ посвящённых описанию клинических случаев развития ювенильного БАС, ассоциированных с мутациями в генах *SPTLC1* и *SPTLC2* [4], подобных публикаций в нашей стране нет.

В данной статье представлен клинический случай ювенильного БАС, обусловленного мутацией в гене *SPTLC2*.

Описание клинического случая

Девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне преэклампсии в III триместре. Роды преждевременные на 36-й неделе путем кесарева сечения. При рождении масса тела 2135 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Состояние при рождении было расценено как тяжёлое, ребёнок был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых, на 3-е сутки жизни — в отделение патологии новорождённых с диагнозом «Врождённая пневмония, церебральная депрессия, неонатальная желтуха». До 2,5 мес находилась на выхаживании.

Раннее моторное развитие: голову удерживала с 1,5 мес, переворачивалась с 4 мес, поползла с 7 мес, встала у опоры в 9 мес, пошла самостоятельно с 1 года 1 мес. Речевое развитие: в 1 год в речи около 10 слов, простые фразы после 2,5 лет.

Впервые в возрасте 1 года 7 мес (лето 2019 г.) родители обратились к неврологу с жалобами на изменение походки ребёнка — часто спотыкалась и падала, при ходьбе перекрещивала ноги и всё чаще становилась на

«носочки». С того момента наблюдалась неврологом с диагнозом «Последствия раннего органического поражения центральной нервной системы. Спастическая диплегия. Задержка речевого развития», с 4 лет наблюдалась с диагнозом «Детский церебральный паралич: спастическая диплегия».

В июне 2021 г. (3 года 9 мес), проведена ботулинотерапия препаратом диспорт в суммарной дозе 260 ЕД в икроножные мышцы с 2 сторон (в медиальные головки — 80 ЕД, в латеральные — 50 ЕД). После проведения ботулинотерапии у ребёнка отмечалось нарастание слабости в нижних конечностях, девочка перестала самостоятельно ходить. В последующем, после проведения реабилитационных мероприятий, ребёнок начал ходить с поддержкой.

С мая 2022 г. отрицательная динамика в виде прогрессирующего ухудшения походки, девочка ходила только с односторонней поддержкой, с июля 2022 г. — ходьба с двусторонней поддержкой. С сентября 2022 г. девочка могла только ползать.

Ребёнок неоднократно консультирован клиническим генетиком, было заподозрено течение наследственной спастической параплегии Штрюмпеля, которая впоследствии была исключена по результатам молекулярно-генетического обследования. В связи с прогрессированием заболевания для исключения возможного наследственного заболевания было рекомендовано проведение генома-трио.

Результаты инструментальных обследований:

- магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась трёхкратно — в мае 2020 г., в 2021 г. и в марте 2023 г.: возрастная структурная норма;
- МРТ пояснично-крестцового отдела: патологических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника не выявлено;
- электронейромиография (ЭНМГ) от 28.09.2021: проводимость по большеберцовому, малоберцовому нерву справа не нарушена. Амплитудно-скоростные параметры соответствуют варианту возрастной нормы. ЭНМГ от 11.10.2021: при проведении стимуляционной ЭНМГ отмечается умеренное снижение амплитуд моторных ответов при стимуляции малоберцовых нервов при сохранённых сенсорных ответах;
- игольчатая ЭНМГ: течение денервационного процесса с эффективной реинервацией. Нельзя исключить поражение мотонейронов спинного мозга на уровне сегментов L4–S2. Данных за первично-мышечный тип поражения нет.

Результаты генетических обследований:

- кариотип от 02.09.2021: 46, XX;
- тандемная масс-спектрометрия крови от 20.09.2021: данных за наличие наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот не выявлено;

- секвенирование ДНК (панель «Спастические параплегии») — значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не выявлено;
- поиск крупных делеций/дупликаций в генах *SPAST* и *ATL1*: протяжённых делеций/дупликаций не выявлено;
- определение делеций экзонов 7 и 8 в гене *SMN1*: отсутствие гомозиготной делеции 7-го и/или 8-го экзона. Проведено исследование на точечные мутации в гене *SMN* — диагноз «Спинальная мышечная атрофия» исключён;
- полногеномное секвенирование ДНК в формате «трио»: выявлена ранее описанная *de novo* гетерозиготная мутация *chr14:78028811C>T* в 6-м экзоне гена *SPTLC2*, приводящая к аминокислотной замене *p.Glu260Lys*. Данный нуклеотидный вариант не был выявлен ни у отца, ни у матери пробанда.

В возрасте 5 лет 8 мес впервые госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с целью дообследования.

При поступлении в неврологическом статусе: речь фразовая, дизартричная. Голос тихий, с гнусавым оттенком. Гипомимия. Гиперсаливация. Фасцикуляции языка, атрофия мышц языка (рис. 1). При оценке двигательной сферы объём активных движений снижен за счёт диффузной мышечной гипотонии в верхних и нижних конечностях (больше в ногах). Мышечная гипотрофия верхних и нижних конечностей. Контрактуры голеностопных суставов. Эквинусная деформация стоп. Сила мышц снижена в верхних конечностях до 3 баллов, D=S, больше проксимально, в нижних конечностях сила мышц составила 3 балла, D=S, но несколько больше была снижена в проксимальных отделах. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей живые, без расширения рефлексогенных зон, D=S. Коленные рефлексы снижены, быстро истощаются, ахилловы рефлексы живые, D=S. Клонусы стоп



Рис. 1. Атрофия языка и фасцикуляции.

Fig. 1. Tongue atrophy and fasciculations.

с двух сторон. Рефлекс Бабинского положительный с 2 сторон. Моторные навыки: голову держит самостоятельно, сидит с опущенной головой и круглой спиной и опорой на руки (**рис. 2**), садится самостоятельно через бок с трудом. Переворачивается в обе стороны. Не стоит, не ходит. При вертикализации опора на переднюю поверхность стопы. Самостоятельно может переставлять ноги при поддержке за подмышки. Быстро утомляется, при любой физической активности нарастает одышка.

Проанализированы ЭНМГ-исследования экспертного уровня, проведённые ранее.

06.05.2022 впервые были выполнены расширенные стимуляционное и игольчатое ЭНМГ-исследование. Проведено тестирование большеберцового и малоберцового нервов с двух сторон. Скорость распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам

ног была в норме. При стимуляции малоберцового нерва и регистрации М-ответа с короткого разгибателя пальцев стопы обнаружено снижение амплитуды М-ответа — 0,9 мВ справа и 0,8 мВ слева ($N > 1,3$ мВ). Параметры F-волн при стимуляции большеберцового нерва в дистальной точке были в норме, СРВ по F-волне составила 51,7 м/с.

При игольчатом исследовании мышц ног были зарегистрированы потенциалы действия двигательных единиц (ПДЕ) со средней длительностью, значительно превышающей нормативные значения, — 11,2 мс ($N = 8,2$ мс), т.е. +37,1% для передней большеберцовой мышцы и 13,1 мс ($N = 8,4$ мс), т.е. +55,9% для латеральной порции четырёхглавой мышцы бедра (**рис. 3**; **рис. 4**). Средняя амплитуда ПДЕ также была намного больше нормы — 1035 мкВ для передней большеберцовой мышцы и 3514 мкВ для латеральной



Рис. 2. Поза ребенка в положении сидя.

Fig. 2. The child's posture in a sitting position.

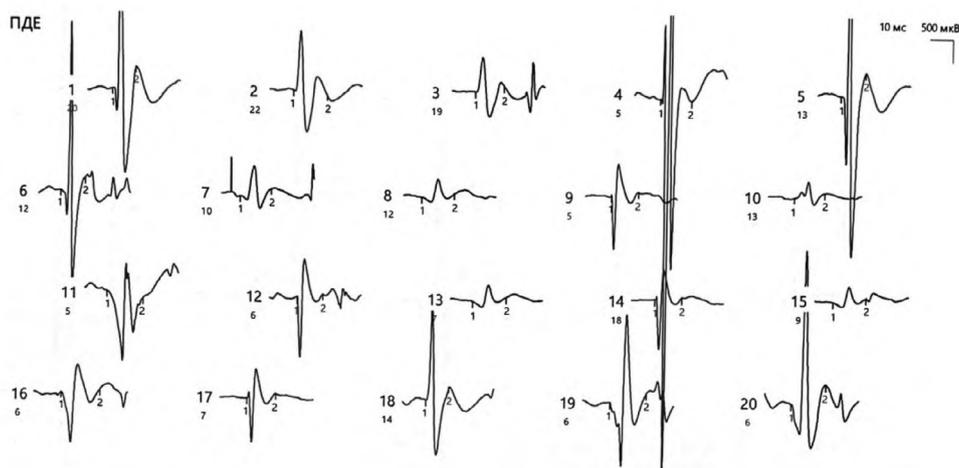


Рис. 3. ПДЕ при игольчатом исследовании латеральной порции четырёхглавой мышцы бедра.

Отмечается значимое увеличение амплитуды и длительности ПДЕ.

Fig. 3. Motor unit action potentials (MUAP) during needle examination of the *vastus lateralis* muscle.

There is a significant increase in the amplitude and duration of the MUAP.

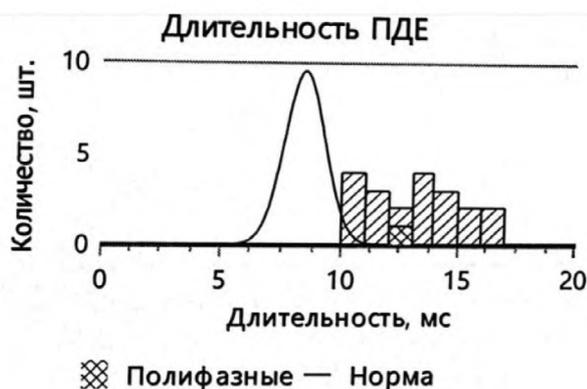


Рис. 4. Гистограмма распределения длительностей ПДЕ, зарегистрированных в латеральной порции четырёхглавой мышцы бедра слева, резко смещена из области нормального распределения в сторону увеличения. В основном представлены ПДЕ с повышенной длительностью.

Fig. 4. The histogram of the distribution of MUAP durations recorded in the *vastus lateralis* muscle on the left is sharply shifted from the normal distribution area towards an increase. MUAP with increased duration are mainly presented.

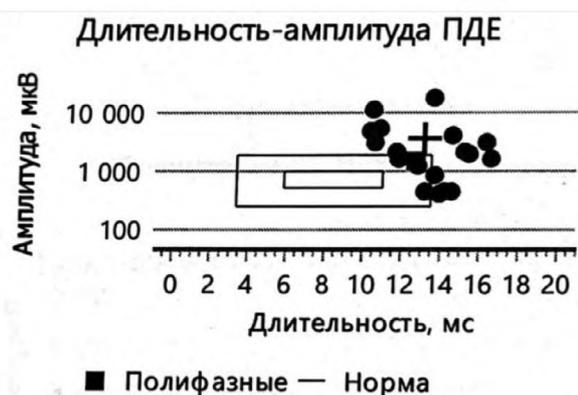


Рис. 5. Диаграмма распределения ПДЕ, зарегистрированных в латеральной порции четырёхглавой мышцы бедра слева, в зависимости от соотношения длительность–амплитуда. Диаграмма указывает, что большинство ПДЕ умеют увеличенные длительность и амплитуду.

Fig. 5. Diagram of the distribution of MUAP registered in the *vastus lateralis* muscle on the left, depending on the duration-amplitude ratio. The diagram indicates that most MUAP have an increase in the duration and amplitude.

порции четырёхглавой мышцы бедра (рис. 5). Спонтанную активность оценить было сложно из-за двигательного беспокойства ребёнка и наложения произвольной ЭМГ-активности.

При проведении турно-амплитудного анализа при игольчатом исследовании латеральной порции четырёхглавой мышцы бедра выявлено, что облачная диаграмма значимо смещена из области нормального распределения в сторону увеличения амплитуды турнов, что указывает на повышение синхронизации отдельных ПДЕ и увеличение их амплитуды (рис. 6). Паттерн

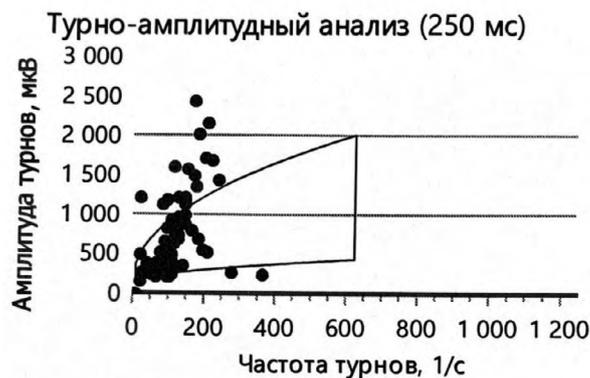


Рис. 6. Облачная диаграмма при проведении турно-амплитудного анализа при игольчатом исследовании латеральной порции четырёхглавой мышцы бедра слева. Диаграмма смещена из области нормального распределения в сторону увеличения амплитуды турнов.

Fig. 6. Cloud diagram during turn-amplitude analysis during needle examination of the *vastus lateralis* muscle on the left. The diagram is shifted from the normal distribution area towards an increase in the amplitude of the turns.

рекрутирования ПДЕ в каждом месте всех исследованных мышц был разреженный.

Таким образом, результаты данного ЭНМГ-исследования указывали на поражение мотонейронов спинного мозга на уровне пояснично-крестцового утолщения. При этом СРВ по периферическим нервам ног была в норме. Снижение амплитуды М-ответов при стимуляции малоберцовых нервов, рассматривалось не как аксональное поражение двигательных волоком периферических нервов, а как вторичное изменение по отношению к поражению мотонейронов спинного мозга.

Повторно более расширенное ЭМГ-исследование было проведено 17.10.2022. Стимуляционное исследование включало тестирование двигательных и чувствительных волокон периферических нервов рук и ног. СРВ по периферическим нервам рук и ног была в норме при тестировании как двигательных, так и чувствительных волокон. Снижение амплитуды М-ответа было обнаружено при тестировании срединного и локтевого нервов слева — 2,1 мВ ($N \geq 3,0$ мВ) и 2,8 мВ слева ($N \geq 3,0$ мВ) соответственно, а также при стимуляции малоберцового нерва и регистрации М-ответа с короткого разгибателя пальцев стопы — справа 1,0 мВ, слева 1,0 мВ ($N > 1,3$ мВ) — и при регистрации М-ответа с передней большеберцовой мышцы — справа 0,9 мВ, слева 1,3 мВ ($N > 3,0$ мВ).

При игольчатом исследовании мышц рук были зарегистрированы ПДЕ со средней длительностью, значительно превышающей нормативные значения, — 11,8 мс ($N = 8,4$ мс), т.е. +40,0% для дельтовидной мышцы и 12,7 мс ($N = 7,8$ мс), т.е. +63,1% для общего разгибателя пальцев кисти. Средняя амплитуда ПДЕ также была намного больше нормы — 1251 мкВ для дельтовидной мышцы. Спонтанная активность в виде единичных по-

тенциалов фибрилляций и положительных острых волн была обнаружена в дельтовидной мышце.

При игольчатом исследовании мышц ног были зарегистрированы ПДЕ со средней длительностью, значительно превышающей нормативные значения, — 11,7 мс (N = 9,2 мс), т.е. +26,7% для большой ягодичной мышцы, 11,1 мс (N = 8,0 мс), т.е. +38,8% для икроножной мышцы и 12,3 мс (N = 8,5 мс), т.е. +44,3% для передней большеберцовой мышцы. Средняя амплитуда ПДЕ также была намного больше нормы — 1268 мкВ для большой ягодичной мышцы, 2771 мкВ — для икроножной, 930 мкВ — для передней большеберцовой мышцы. Спонтанная активность в виде единичных потенциалов фибрилляций и положительных острых волн была зарегистрирована в большой ягодичной и передней большеберцовой мышцах.

Паттерн рекрутирования ПДЕ в каждом месте всех исследованных мышц был разреженным.

Таким образом, результаты повторного ЭМГ-исследования указывали на поражение мотонейронов спинного мозга на уровне шейного и пояснично-крестцового утолщений. При этом скорость распространения возбуждения по периферическим нервам рук и ног не была нарушена.

МРТ головного мозга и спинного мозга: МР-данных за объёмное/очаговое поражение вещества головного мозга не получено.

МРТ-трактография: значения фракционной анизотропии с двух сторон соответствуют референсным значениям.

По данным эхокардиографии: открытое овальное окно. Полости сердца не расширены, стенки не утолщены, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Ребёнок был консультирован кардиологом, выставлен диагноз: «Малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно. НК 0», рекомендован динамический контроль эхокардиографии 1 раз в год.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: спленомегалия, выраженный метеоризм.

Проанализированы результаты проведённого молекулярно-генетического исследования — выявлена ранее описанная *de novo* гетерозиготная мутация *chr14:78028811C>T* в 6-м экзоне гена *SPTLC2*, приводящая к аминокислотной замене *p.Glu260Lys*. Данная мутация описана у пациентов с БАС в неуказанном формате [8], а также мутации в гене *SPTLC2* описаны у пациентов с БАС с различным возрастом дебюта [9] и у пациентов с наследственной сенсорной и автономной нейропатией, тип 1С (не соответствует клинической картине у пробанда). Проведена валидация выявленного нуклеотидного варианта *chr14:78028811C>T* в гене *SPTLC2* у пробанда методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

По совокупности клинических признаков поражения центрального мотонейрона в виде пирамидной симптоматики в нижних конечностях (спастический

парапарез в дебюте заболевания, патологический рефлекс Бабинского с двух сторон, клонусы стоп) и периферического мотонейрона (фасцикуляции и атрофия языка, вялый тетрапарез, гипотрофия конечностей, снижение сухожильных рефлексов в нижних конечностях); ЭНМГ-признаков поражения мотонейронов пояснично-крестцового и шейного утолщения; позволяют диагностировать в соответствии с критериями «Голд-Коста» [10] клинически БАС у пациента.

Таким образом, учитывая соответствие клинической картины и ЭМГ-критериев, а также результатов молекулярно-генетического обследования, ребёнку выставлен окончательный диагноз «Ювенильный боковой амиотрофический склероз, обусловленный мутацией в гене *SPTLC2*».

Обсуждение

Учитывая варибельный фенотип, разнообразие клинической картины, более медленное прогрессирование, заподозрить и диагностировать БАС у ребёнка не всегда просто.

У нашего пациента главным неврологическим проявлением, с которого дебютировало заболевание, являлся нижний спастический парапарез. Ребёнок длительное время наблюдался с диагнозом «Детский церебральный паралич, спастическая диплегия», несмотря на достаточно поздний дебют клинической симптоматики с 1 года 7 мес и отсутствие структурных изменений на МРТ головного мозга. Учитывая прогрессирующий характер клинической симптоматики, было заподозрено течение наследственной спастической параплегии, проводилось молекулярно-генетическое обследование ребёнка и родителей для подтверждения/исключения данного диагноза. В дальнейшем в связи с трансформацией нижнего спастического парапареза в вялый тетрапарез с гипорефлексией, выявленным по данным ЭНМГ поражением мотонейронов спинного мозга, позволило заподозрить у ребёнка спинальную-мышечную атрофию, диагноз впоследствии был исключён.

Даже несмотря на характерную для БАС клиническую картину, соответствие ЭНМГ-критериев, данный диагноз у ребёнка не рассматривался до госпитализации в наше отделение.

Необходимо повышение настороженности среди специалистов (неврологов, генетиков, педиатров) о редких ювенильных формах БАС и необходимости проведения молекулярно-генетического обследования, поскольку ювенильный БАС чаще имеет генетическое происхождение: около 40% случаев связаны с мутациями в конкретных генах [11], в то время как у взрослых форм — не более 10% [12–14]. Прогноз и течение заболевания ювенильного БАС варьирует в зависимости от мутации в гене: от очень агрессивного течения до медленно прогрессирующего, тогда как взрослые формы БАС почти всегда имеют агрессивное течение с летальным исходом через 2–3 года от дебюта заболевания [15].

Заключение

Представленный нами клинический случай является редким вариантом ювенильного БАС, обусловленный мутацией в гене *SPTLC2*, который демонстрирует нам необходимость популяризации знаний о таких наблюдениях среди широкого круга специалистов, для повышения настороженности о редких ювенильных формах БАС, а также об эффективности молекулярно-генетической диагностики с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu Z.J., Lin H.X., Liu G.L., Tao Q.Q., Ni W., Xiao B.G., et al. The investigation of genetic and clinical features in Chinese patients with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Genet.* 2017; 92(3): 267–73. <https://doi.org/10.1111/cge.13015>
2. Aggarwal A., Shashiraj. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Indian J. Pediatr.* 2006; 73(3): 225–6. <https://doi.org/10.1007/BF02825486>
3. Picher-Martel V., Brunet F., Dupré N., Chrestian N. The occurrence of FUS mutations in pediatric amyotrophic lateral sclerosis: a case report and review of the literature. *J. Child. Neurol.* 2020; 35(8): 556–62. <https://doi.org/10.1177/0883073820915099>
4. Mohassel P., Donkervoort S., Lone M.A., Nalls M., Gable K., Gupta S.D., et al. Childhood amyotrophic lateral sclerosis caused by excess sphingolipid synthesis. *Nat. Med.* 2021; 27(7): 1197–204. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01346-1>
5. Orban P., Devon R.S., Hayden M.R., Leavitt B.R. Chapter 15: juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2007; 82: 301–12. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)80018-2](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)80018-2)
6. Ghasemi M., Brown R.H. Jr. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(5): a024125. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024125>
7. Johnson J.O., Chia R., Miller D.E., Li R., Kumaran R., Abramzon Y., et al. Association of variants in the SPTLC1 gene with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021; 78(10): 1236–48. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2598>
8. Mohassel P., Dunn T., Bönnemann C. Motor neuron disease caused by excess sphingolipid synthesis. *Neuromuscul. Disord.* 2022; 32(Suppl. 1): S94. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.216>
9. Li C., Hou Y., Wei Q., Lin J., Jiang Z., Jiang Q., et al. Mutation screening of SPTLC1 and SPTLC2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Genomics.* 2023; 17(1): 28. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00479-3>
10. Shefner J.M., Al-Chalabi A., Baker M.R., Cui L.Y., de Carvalho M., Eisen A., et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2020; 131(8): 1975–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
11. Kacem I., Sghaier I., Bougafef S., Nasri A., Gargouri A., Ajroud-Driss S., et al. Epidemiological and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in a Tunisian cohort. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2020; 21(1–2): 131–9. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1704012>
12. Mejzini R., Flynn L.L., Pitout I.L., Fletcher S., Wilton S.D., Akkari P.A. ALS genetics, mechanisms, and therapeutics: where are we now? *Front. Neurosci.* 2019; 13: 1310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01310>
13. Mathis S., Goizet C., Soulages A., Vallat J.M., Masson G.L. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: A review. *J. Neurol. Sci.* 2019; 399: 217–26. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.030>
14. Hadano S., Hand C.K., Osuga H., Yanagisawa Y., Otomo A., Devon R.S., et al. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat. Genet.* 2001; 29(2): 166–73. <https://doi.org/10.1038/ng1001-166>
15. Lehky T., Grunseich C. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Genes (Basel).* 2021; 12(12): 1935. <https://doi.org/10.3390/genes12121935>