

Синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 6 (MPV17-ассоциированный): атипичный нейродегенеративный фенотип с подростковым дебютом и отсутствием печеночной недостаточности

И.С. Преображенская, д.м.н., проф., В.С. Першин, Е.С. Чернышева, Н.А. Маслова, Д.А. Казембекова

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С., Першин В.С., Чернышева Е.С. и др. Синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 6 (MPV17-ассоциированный): атипичный нейродегенеративный фенотип с подростковым дебютом и отсутствием печеночной недостаточности. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-32-38

Представлен клинический случай атипичного варианта синдрома истощения митохондриальной ДНК 6-го типа (MTDPS6), ассоциированного с мутациями в гене MPV17, у 15-летнего подростка. Заболевание характеризовалось прогрессирующим мультисистемным поражением центральной и периферической нервной системы: выраженной аксонально-демиелинизирующей полинейропатией, лейкоэнцефалопатией, мозжечковой атаксией, гиперкинезами, когнитивным снижением, вегетативными проявлениями и лактат-ацидозом. При этом отсутствовали клинические признаки печеночной недостаточности, несмотря на ультразвуковые изменения паренхимы печени. При генетическом исследовании выявлена компаунд-гетерозиготная мутация в гене MPV17 – варианты p.Gly94Arg и p.Lys88_Met89delinsMetLeu. Представленный клинический случай демонстрирует расширение фенотипического спектра MPV17-ассоциированных заболеваний и подчеркивает необходимость дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у подростков с сочетанным поражением центральной и периферической нервной системы.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, синдром истощения митохондриальной ДНК, MPV17, лейкоэнцефалопатия, периферическая нейропатия, митохондриальная цитопатия, нейродегенерация

Введение

Синдром истощения митохондриальной ДНК (СИмтДНК) представляет собой генетически и клинически гетерогенную группу аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся значительным снижением содержания митохондриальной ДНК (мтДНК), что приводит к нарушению клеточного энергообмена и повреждению высокоэнергозависимых тканей. Адекватное количество мтДНК необходимо для производства ключевых субъединиц комплексов митохондриальной дыхательной цепи и, следовательно, для производства энергии. Истощение мтДНК приводит к дисфункции органов, которая, вероятно, обусловлена недостаточным синтезом компонентов дыхательной цепи, необходимых для адекватного производства энергии [1, 2]. СИмтДНК фенотипически гетерогенен и может проявляться

поражением определенного органа, а также сочетанным полиорганным поражением, включая мышцы, печень, мозг и почки. Клинически СИмтДНК подразделяется на четыре формы:

- 1) миопатическая – мутации в гене TK2;
- 2) энцефаломиопатическая – мутации в генах SUCLA2, SUCLG1 или RRM2B;
- 3) гепатоцеребральная – мутации в генах DGUOK, MPV17, POLG или C10orf2;
- 4) нейрогастроинтестинальная – мутации в гене TYMP [3, 4].

Перечисленные ядерные гены участвуют либо в поддержании пула митохондриальных нуклеотидов, либо в репликации мтДНК. В отличие от ядерной ДНК мтДНК реплицируется непрерывно и независимо от деления клетки. Митохондриальные дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (ДНТФ) синтезируются



de novo (регулируется клеточным циклом, действует только в S-фазе) либо путем реутилизации (с использованием уже существующих дезоксирибонуклеозидов для синтеза предшественников ДНК). Поскольку синтез мтДНК происходит непрерывно на протяжении всего клеточного цикла, путь реутилизации становится критическим для поддержания мтДНК. Гены TK2, DGUOK, SUCLA2, SUCLG1, RRM2B и TYMP кодируют белки, поддерживающие пул митохондриальных ДНТФ главным образом посредством путей реутилизации; следовательно, мутации в любом из этих генов приводят к истощению митохондрий от строительных блоков ДНК с последующим истощением мтДНК. POLG (ДНК-полимераза гамма) и C10orf2 (Twinkle) необходимы для репликации мтДНК; значит, мутации в этих генах приводят к недостаточному синтезу мтДНК для поддержания оборота мтДНК и ее сегрегации в дочерние клетки во время клеточного деления, что способствует снижению содержания мтДНК. Функция гена MPV17 окончательно не ясна. Рассмотрим этапы патогенеза СИмтДНК в зависимости от поражения определенного гена.

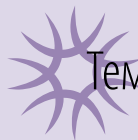
Ген TK2 кодирует фермент тимидинкиназу 2, дефицит которого нарушает синтез нуклеотидов, лишая митохондрии строительного материала для репликации собственной ДНК. Как следствие – снижение уровня мтДНК в клетках до 5–30% от нормы и тяжелый дефицит энергии, который вызывает в первую очередь структурные изменения в поперечно-полосатой мускулатуре [5, 6]. Характерно развитие миопатии с преимущественным поражением мышц конечностей и спины. При этом парез и амиотрофия, как правило, выражены в проксимальных отделах рук и ног. Различают раннюю и позднюю инфантильную, а также взрослую форму заболевания. При ранней инфантильной форме генетический дефект выражен в наибольшей степени, активность тимидинкиназы 2 практически отсутствует. Клинически такое течение болезни напоминает спинальную мышечную атрофию 1-го типа и в отсутствие терапии и раннего установления диагноза завершается смертью младенца от дыхательной недостаточности. Поздняя ювенильная форма развивается в возрасте около 12 лет и протекает более благоприятно, хотя также вместе с преимущественно проксимальным тетрапарезом может приводить пациента к дисфагии и дыхательной недостаточности. В случае взрослой формы этого варианта СИмтДНК остаточная активность тимидинкиназы 2 высока, поэтому болезнь проявляется локальными симптомами – офтальмоплегией, птозом, иногда в сочетании с миопатией [6].

Ген DGUOK кодирует фермент дезоксирибонуклеозидкиназу, расположенный в митохондриальном матриксе. Его дефицит нарушает баланс пула нуклеотидов, лишая органеллы возможности реплицировать собственную мтДНК. В результате возникает полиорганная недостаточность с акцентом на печень и головной мозг. Дефицит дезоксирибонуклеозидкиназы может клинически проявляться в рамках младенческой гепатоцеребральной формы СИмтДНК как

изолированное поражение печени и во взрослом возрасте в виде сочетания непереносимости физических нагрузок, миопатии и офтальмоплегии. Младенческая гепатоцеребральная форма проявляется сразу после рождения в виде тяжелого холестаза, печеночной недостаточности, гипогликемии и лактат-ацидоза в сочетании с задержкой развития, судорогами и смертью в первые месяцы жизни. Для печеночной формы СИмтДНК с дефицитом дезоксирибонуклеозидкиназы характерно развитие изолированного цирроза печени без поражения со стороны нервной системы [7].

Ген SUCLA2 кодирует бета-субъединицу фермента сукцинил-КоА-синтетазы (SCS-A), который работает непосредственно в митохондриальном матриксе и интегрирует цикл Кребса с системой поддержания стабильности митохондриального генома. Сукцинил-КоА-синтетаза (SCS) превращает сукцинил-КоА в сукцинат. В митохондриях этот фермент физически и функционально связан с нуклеотиддифосфаткиназой (NDPK) – ферментом «спасительного» пути синтеза нуклеотидов. Снижение уровня сукцинил-КоА-синтетазы приводит к системным полиорганным изменениям с акцентом на поражение поперечно-полосатых мышц и головного мозга. Клинически дефект гена SUCLA2 проявляется уже в младенческом и раннем детском возрасте. Типичны задержка развития, выраженная мышечная гипотония, гиперкинезы, сенсоневральная тугоухость вплоть до глухоты, атрофия зрительных нервов. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга часто визуализируются поражения базальных ганглиев (особенно хвостатых ядер и скорлупы) и лейкоэнцефалопатия. Патология гена SUCLA2 лежит в основе патогенеза метилмалоновой ацидурии [8]. Геном-партнером SUCLA2 является SUCLG1 – ген, кодирующий альфа-субъединицу сукцинил-КоА-синтетазы, поэтому клинические признаки СИмтДНК при генетических дефектах в этих генах схожи. Однако необходимо отметить, что поражение SUCLG1 обычно протекает тяжелее, поскольку альфа-субъединица сукцинил-КоА-синтетазы является универсальной и незаменимой деталью для обеих форм фермента (как АТФ-, так и ГТФ-формирующей). При патологии бета-субъединицы SCS возможны частичная компенсация и сохранение активности фермента, в то время как мутации в гене SUCLG1 полностью блокируют работу всего белкового комплекса. Последние исследования выявили дополнительный триггер: избыток накапливающегося сукцинил-КоА запускает неконтролируемое сукцинирование митохондриальной РНК-полимеразы (POLRMT). Это полностью подавляет митохондриальную транскрипцию и биогенез органелл. В таком случае возможно молниеносное развитие лактат-ацидоза в раннем младенческом возрасте с формированием полиорганной недостаточности и смертью ребенка.

Ген RRM2B кодирует малую субъединицу р53-индуцируемой рибонуклеотидредуктазы (p53R2). Этот



фермент критически необходим для синтеза нуклеотидов *de novo* в клетках, вышедших из цикла деления. Дефицит р53R2 лишает митохондрии базового строительного материала для копирования собственного генома, что вызывает тяжелое поражение мозга, мышц и почек [9]. В зависимости от типа мутация RRM2B может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно и проявляться самыми разнообразными клиническими синдромами. Для младенческого возраста типично развитие тяжелой младенческой аутосомно-рецессивной формы – выраженная диффузная мышечная гипотония, микроцефалия, лактат-ацидоз, быстро прогрессирующая глухота в сочетании с синдромом де Тони – Дебре – Фанкони, что в свою очередь приводит к развитию тяжелых метаболических расстройств. Во взрослом возрасте аутосомно-доминантная мутация RRM2B может привести к развитию прогрессирующей офтальмоплегии. Выделяют также форму заболевания, при которой офтальмоплегия сочетается с кахексией вследствие грубого нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ген TUMP кодирует фермент тимидинфосфорилазу. Мутации в гене TUMP становятся причиной возникновения синдрома истощения митохондриальной ДНК 1-го типа, более известного как синдром MNGIE (митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия). В норме тимидинфосфорилаза расщепляет избыток нуклеозидов – тимидина (dThd) и дезоксиуридина (dUrd). При мутациях в гене TUMP активность фермента существенно снижается, в ряде случаев до нуля. Накапливающиеся в плазме и цитозоле тимидин и дезоксиуридин беспрепятственно проникают внутрь митохондрий, что вызывает дисбаланс пулов цитозольных ДНТФ. Низкая активность тимидинфосфорилазы приводит к накоплению тимидина и дезоксиуридина. Поскольку пул митохондриальных ДНТФ частично зависит от ДНТФ, импортируемых из цитозоля, дисбаланс цитозольного пула ДНТФ может привести к дисбалансу митохондриального пула ДНТФ и прекращению синтеза митохондриальной ДНК. При этом варианте СИМТДНК заболевание обычно развивается в подростковом или юношеском возрасте, хотя описаны и более поздние формы дебюта. Типично развитие тяжелых гастроинтестинальных расстройств: нарушение моторики ЖКТ (псевдообструкция), сильные боли в животе, диарея, тошнота и застревание пищи. Из-за невозможности нормально усваивать нутриенты у пациентов развивается кахексия. Изменения со стороны ЖКТ сочетаются с неврологическими расстройствами: развитием офтальмоплегии, птоза, сенсомоторной полинейропатии, лейкоэнцефалопатии [10].

Мутации в гене POLG – наиболее частая причина развития СИМТДНК. Этот ген кодирует каталитическую альфа-субъединицу фермента ДНК-полимеразы гамма, которая в свою очередь является единственной полимеразой, способной копировать и ремонтировать митохондриальный геном

в организме человека. Нарушение выработки ДНК-полимеразы гамма непосредственно блокирует репликацию митохондриальной ДНК, парализует синтез белков дыхательной цепи и приводит к гибели клеток с высоким энергопотреблением. Клинические проявления мутации гена POLG отличаются крайним полиморфизмом. Наиболее тяжело протекает синдром Альперса. В таком случае заболевание дебютирует в возрасте от нескольких месяцев до трех лет и проявляется тяжелой, рефрактерной к лечению эпилепсией, задержкой речевого и психического развития и печеночной недостаточностью. В раннем возрасте могут развиваться и заболевания спектра миоцеребропатий, проявляющиеся сочетанием лактат-ацидоза, мышечной гипотонии и печеночной недостаточности без эпилепсии. Для юношеского возраста типичны мозжечковая атаксия, сенсорная полинейропатия, птоз, офтальмоплегия, миопатия [11].

Мутации в гене TWINK (изначальное историческое название C10orf2) приводят к нарушению синтеза белка Твинкл (Twinkle), который выполняет функцию митохондриальной репликативной ДНК-геликазы. В случае поломки этого гена блокируется процесс расплетения цепей ДНК, парализуется репликация в митохондриях. Клинические признаки мутации в гене TWINK варьируют от инфантильного развития спиноцеребеллярной атаксии (к симптомам мозжечковой атаксии, развивающимся в возрасте одного-двух лет, быстро присоединяются прогрессирующая тугоухость, атрофия зрительного нерва, сенсорная полинейропатия и тяжелые, нередко рефрактерные к лечению эпилептические приступы) до проявлений, подобных синдрому Альперса. В возрасте 30–40 лет возможен дебют заболевания в виде изолированной офтальмоплегии при аутосомно-доминантном типе наследования [6].

Отдельного внимания заслуживает ген MPV17. Он кодирует белок MPV17 – небольшой гидрофобный белок внутренней мембраны митохондрий, состоящий из 176 аминокислот. Функция белка MPV17 долгое время оставалась неизученной, однако исследования последних лет помогли понять его роль. Так, белок MPV17 работает как неселективный канал и структурный компонент, контролирующий проницаемость внутренней мембраны, гомеостаз кальция и метаболизм фолатов. При отсутствии или выраженном снижении количества MPV17 в митохондриях накапливается кальций и увеличивается уровень активных форм кислорода, а также свободных радикалов. Под воздействием свободного радикального окисления происходит прямая окислительная дегградация, повреждаются нити митохондриальной ДНК [12]. В младенческом возрасте заболевание наиболее часто дебютирует с поражения печени с холестазом, гепатоспленомегалией, стеатозом и развитием печеночной недостаточности. Характерны лактат-ацидоз, гипогликемия, требующая постоянных инфузий глюкозы. Неврологическая патология проявляется микроцефалией, мышечной гипотонией



и задержкой психомоторного развития. В подростковом возрасте заболевание может проявляться сочетанием печеночной недостаточности, сенсорной полинейропатии, изъязвлением роговицы, разрушением концевых фаланг пальцев (acroosteolysis) и иммунодефицитом. Этот вариант СИМТДНК носит название «болезнь навахо» в связи с ее распространенностью у индейцев навахо на юго-западе США.

Наиболее частые клинические проявления фенотипов СИМТДНК представлены в таблице.

Накапливаются данные о фенотипической вариабельности MPV17-дефицита, включая ювенильные и подростковые формы, а также формы без значимого поражения печени. Тем не менее такие случаи остаются редкими, что затрудняет своевременную диагностику в неврологической практике.

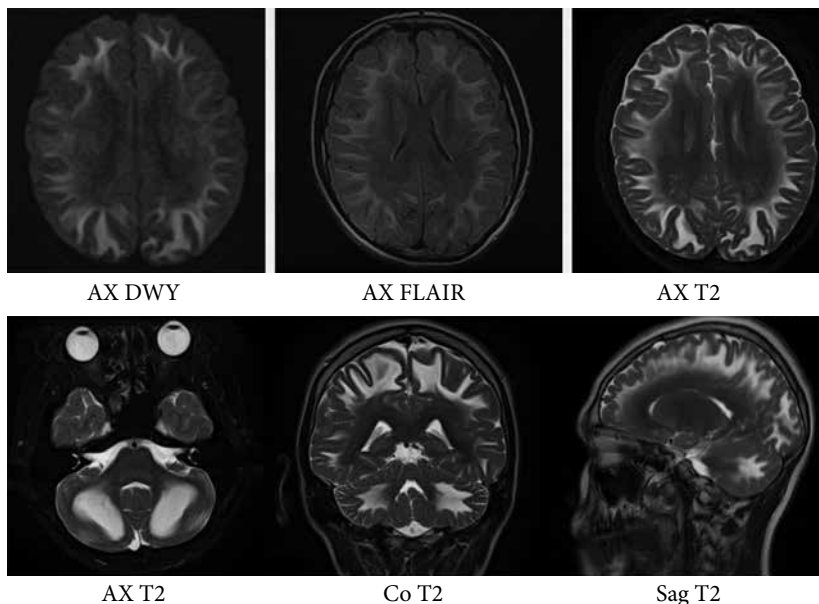
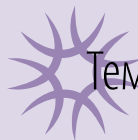
Представляем клинический случай атипично протекающего синдрома истощения мтДНК, связанного с мутацией гена MPV17. Пациент находился под наблюдением на базе детского психоневрологического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Клинический случай

Пациент А. родился от первой беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные, самостоятельные, на 40-й неделе. Вес при рождении – 3350 г, длина тела – 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Выписан домой на пятые сутки жизни в связи с признаками желтухи новорожденных. В течение первого года жизни и далее до

Наиболее частые клинические проявления СИМТДНК

Ген	Форма/возраст начала	Основные клинические проявления
TK2 (дефицит тимидинкиназы 2)	Ранняя инфантильная	Мышечная гипотония, слабость, парез мимических мышц, дизартрия, дисфагия, дисфония, дыхательная недостаточность, бульбарные нарушения
	Ювенильная	Проксимальный тетрапарез, дисфагия, возможна дыхательная недостаточность
	Взрослая	Офтальмоплегия, птоз, иногда миопатия
DGUOK (дефицит дезоксигуанозинкиназы)	Младенческая гепатоцеребральная	Холестаз, печеночная недостаточность, гипогликемия, лактат-ацидоз, задержка психомоторного развития, гипотония, ротационный нистагм с переходом в опсоклонус
	Изолированная печеночная	Цирроз печени без поражения центральной нервной системы
	Взрослая	Непереносимость нагрузок, миопатия, офтальмоплегия
SUCLA2/SUCLG1 (дефицит сукцинил-КоА-синтетазы)	Младенчество	Гипотония, психомоторная задержка, сколиоз/кифоз, гиперкинезы (дистония, атетоз, хорей), сенсоневральная тугоухость, эпилепсия, задержка роста, лактат-ацидоз, метилмалоновая ацидурия, атрофия коры и поражение базальных ганглиев на МРТ
RRM2B (дефицит p53R2)	Младенческая/ранняя детская (аутосомно-рецессивная)	Мышечная гипотония, микроцефалия, лактат-ацидоз, прогрессирующая глухота, синдром де Тони – Дебре – Фанкони, тяжелые метаболические нарушения
	Взрослая (аутосомно-доминантная)	Прогрессирующая офтальмоплегия
TYMP (недостаточность тимидинфосфорилазы)	Подростковый/юношеский	Нарушение моторики ЖКТ (псевдообструкция, боли, тошнота), кахексия, офтальмоплегия, птоз, сенсорная полинейропатия, лейкоэнцефалопатия на МРТ
POLG (дефицит ДНК-полимеразы гамма)	Раннее детство (синдром Альперса)	Рефрактерная эпилепсия, задержка речевого и психического развития, печеночная недостаточность
	Миоцереброгепатопатия (раннее детство)	Лактат-ацидоз, мышечная гипотония, печеночная недостаточность, хореоатетоз, задержка развития, прогрессирующее снижение слуха и зрения, миоклонус
	Юношеский	Мозжечковая атаксия, миопатия, сенсорная полинейропатия, нистагм, офтальмоплегия, птоз, инсультподобные эпизоды, генерализованная атрофия на МРТ
TWNK (белок Twinkle)	Неонатальный – младенческий	Спиноцеребеллярная атаксия, прогрессирующая тугоухость, атрофия зрительного нерва, сенсорная полинейропатия, рефрактерная эпилепсия, лактат-ацидоз, атрофия коры мозжечка на МРТ
	Младенческий/ранний детский (Альперс-подобный)	Рефрактерная эпилепсия, задержка развития, мышечная гипотония, печеночная недостаточность
	Взрослая	Изолированная офтальмоплегия
MPV17 (дефицит белка MPV17)	Детство	Нарушение функции печени, лактат-ацидоз, гипогликемия, микроцефалия, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития
	Подростковый/юношеский (болезнь навахо)	Печеночная недостаточность, сенсорная полинейропатия, язвы роговицы, акроостеолиз, иммунодефицит



МРТ головного мозга пациента А., 15 лет: отмечаются грубые изменения белого вещества полушарий головного мозга в лобных, теменных, затылочных отделах и мозжечке; изменения соответствуют демиелинизации

развития настоящего заболевания у невролога не наблюдался. Раннее моторное, речевое, психическое развитие – в соответствии с возрастными нормами. Отмечалось нарушение звукопроизношения, занимался с логопедом. С семи лет наблюдается у уролога по месту жительства с диагнозом мочекаменной болезни. В настоящее время лечения по поводу мочекаменной болезни или другой патологии не получает. Наследственность по неврологической патологии не отягощена. Обучался в общеобразовательной школе по обычной программе, дополнительно занимался спортом (футбол).

В сентябре 2023 г., в возрасте 12 лет, появились боли в левом коленном суставе. По месту жительства выполнена рентгенография коленного сустава и стоп, патологии не выявлено. Назначенная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами дала кратковременный эффект. Со слов матери, в этот период возник страх при спуске по лестнице. В ноябре 2023 г. присоединилась хромота. МРТ коленного сустава показала дегенеративные изменения менисков 2-й степени и передней крестообразной связки.

В январе 2024 г. зафиксировано прогрессирование симптомов: выраженная слабость в ногах, невозможность самостоятельного передвижения. Неврологом зарегистрированы походка «степпаж» слева, ограничение тыльного сгибания стопы, снижение сухожильных рефлексов. Чувствительные нарушения отсутствовали. С диагнозом «острый вялый паралич» пациент направлен на госпитализацию для исключения полиомиелита. Компьютерная томография позвоночника выявила клиновидную деформацию тел позвонков Th12–L1.

Для уточнения диагноза пациент в январе 2024 г. был госпитализирован в областную детскую клиническую больницу, где предположили наличие сенсомоторной полинейропатии. Проведено обследование. МРТ грудного и поясничного отделов показала начальные дегенеративные изменения и протрузии дисков, стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) – грубое аксонально-демиелинизирующее поражение моторных волокон нижних конечностей (снижение амплитуды М-ответа до 95%, снижение скорости проведения импульса до 50%, увеличение резидуальной латентности). Начата терапия преднизолоном, на фоне которой наблюдалась частичная положительная динамика в виде уменьшения выраженности нарушений ходьбы.

В дальнейшем течение заболевания неуклонно прогрессировало. Пациент консультирован генетиком, рекомендовано проведение обследования (панель наследственных сенсомоторных полинейропатий). Поиск мутаций в генах, ответственных за развитие наследственной сенсомоторной полинейропатии 1-го типа (болезнь Шарко – Мари – Тута), не выявил патологии. В гене RMP22 крупных делеций и дупликаций не обнаружено. Для исключения органических наследственных ацидурий проведена тандемная масс-спектрометрия: концентрация органических кислот в моче пациента в пределах нормы. На МРТ головного мозга выявлено грубое поражение белого вещества лобных, теменных, затылочных долей и мозжечка с зонами лейкомаляции (рисунок). Проведен анализ гена GFAP для исключения болезни Александра. Сдана генетическая панель «Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии» – патологии не выявлено. Рекомендовано полное геномное секвенирование трио.

Повторная ЭНМГ в апреле 2024 г. подтвердила грубую аксонально-демиелинизирующую полинейропатию. Летом 2024 г. у пациента отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы до 293 Ед/л. Ультразвуковое исследование брюшной полости продемонстрировало выраженные диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, аномалию формы и увеличение желчного пузыря. Гипербилирубинемии, повышения уровня трансаминаз, признаков печеночной или полиорганной недостаточности не обнаружено.

В результате полного геномного секвенирования выявлен вариант мутации rs267607257 в гетерозиготе (MPV17, p.Gly94Arg), а также вариант rs1679497709 (MPV17, p.Lys88_Met89delinsMetLeu). Для подтверждения результатов полного геномного секвенирования выполнено Сэнгер-секвенирование трио (пациент и оба родителя) по обеим выявленным мутациям в гене MPV17. Результаты показали, что пациент унаследовал вариант chr2:27312589C>G (p.Gly94Arg) от отца и вариант chr2:27312694_27312696delinsACA (p.Lys88_Met89delinsMetLeu) от матери. Оба варианта находятся в гетерозиготном состоянии. Таким образом, пациент – компаунд-гетерозигота, что окончательно подтверждает аутосомно-рецессивное



наследование MPV17-дефицита и генетическую основу СИмтДНК.

По состоянию на февраль 2025 г. у пациента в неврологическом статусе отмечался периферический тетрапарез со снижением силы в кистях до 2,5–3 баллов в сочетании с выраженной гипотрофией кистей («обезьянья лапа»), снижением силы в проксимальных отделах рук до 3,5–4 баллов, гипотрофией мышц плечевого пояса (крыловидные лопатки), снижением силы в стопах до 1–2 баллов, в проксимальных отделах ног – до 3 баллов. Ходьба возможна только с поддержкой. Фактически пациент передвигается только волоком, повиснув на матери. К перемещению в инвалидном кресле семья не готова психологически.

Периферический тетрапарез сочетается с разнообразными гиперкинезами: хореоатетодными движениями пальцев, дистонической установкой кистей, постуральным крупноразмашистым тремором кистей рук. Отмечается выраженная двусторонняя мозжечковая атаксия в сочетании с диффузной мышечной гипотонией, скандированной речью, горизонтальным и вертикальным нистагмом, интенционным тремором. Чувствительные расстройства представлены снижением всех видов чувствительности по полинейропатическому типу. Имеют место грубые затруднения распознавания прикосновения, тепла, холода, боли в кистях и стопах. Вибрационная чувствительность, чувство дискриминации, локализации практически отсутствуют до уровня колен и локтей. Суставно-мышечное чувство грубо снижено, пациент может определить движение конечности в крупных суставах. Наблюдаются выраженные вегетативные нарушения в виде гипергидроза, цианоза и гипотермии дистальных отделов. Эмоциональное состояние пациента хорошее, он не демонстрирует тревоги или депрессии. Сон обычной продолжительности.

Родители пациента отмечают, что в течение последнего года ему стало труднее учиться из-за двигательных нарушений и когнитивного снижения. В процессе интервью пациент благодушен, имеются признаки аспонтанности – беседу начинает с небольшой задержкой, склонен к общению простыми фразами, не может определить, какой вид деятельности ему нравится больше всего, испытывает трудности со счетом, чтением и письмом, хотя ранее (до начала 2024 г.) проблем с усвоением школьной программы не было. Критика к своему состоянию снижена. В целом выраженность когнитивного снижения соответствует степени умеренных когнитивных расстройств или переходного когнитивного синдрома. Согласно результатам лабораторных и инструментальных исследований, у пациента отмечается лактат-ацидоз, а также поражение зрительных вызванных потенциалов, преимущественно со снижением поздних компонентов. Соматосенсорные вызванные потенциалы также грубо изменены и демонстрируют поражение как на периферическом, так и на центральном уровне.

Обсуждение

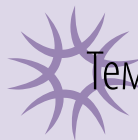
Особенностью данного клинического случая стало развитие заболевания в подростковом возрасте с доминированием в клинической картине неврологических симптомов без значимого поражения печени. Представленный клинический случай соответствует так называемому нейромиопатическому фенотипу мутации MPV17 – крайне редкому варианту СИмтДНК. Этот вариант характеризуется сохранной функцией печени (без грубого поражения и цирроза) на фоне доминирующей неврологической симптоматики: мозжечковой атаксии, лейкоэнцефалопатии и периферической нейропатии. Данный клинический вариант встречается примерно в 4% всех зафиксированных случаев дефекта гена MPV17. Сам по себе синдром истощения мтДНК, ассоциированный с MPV17, относится к категории ультраредких (орфанных) заболеваний. В мировой литературе на сегодняшний день подробно описано немногим более 100–120 пациентов с мутациями в этом гене, большинство из них (около 96%) страдает именно классической младенческой формой с печеночной недостаточностью. Согласно статистике, в мире насчитывается не более 4–6 пациентов, у которых клиническая симптоматика может развиваться так же, как у нашего пациента.

В проанализированных работах нам удалось найти упоминание о клиническом варианте мутации MPV17, подобном нашему [13]. Ряд исследователей связывает мутации MPV17 с нейропатией и лейкоэнцефалопатией с началом во взрослом возрасте [14], что также отчасти соответствует предоставленному нами клиническому описанию: у пациента А. заболевание развилось относительно поздно, в подростковом возрасте.

Важным моментом дифференциальной диагностики стало исключение наследственной сенсомоторной полинейропатии 1-го типа (НСМП1, болезнь Шарко – Мари – Тута), также ассоциированной с MPV17. В частности, в литературе встречаются варианты типичного течения НСМП1, когда у пациентов отмечается не только демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия, но и признаки лейкоэнцефалопатии согласно результатам МРТ [15, 16]. Однако отсутствие изолированности поражения периферической нервной системы, наличие лейкоэнцефалопатии, гиперкинезов, мозжечковой симптоматики и метаболических нарушений однозначно указывают на СИмтДНК. Вместе с тем генетическая общность и сходство клинической симптоматики при НСМП1 и СИмтДНК заставляют задуматься о возможной генетической общности этих состояний.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует вариативность и перекрытие СИмтДНК-ассоциированных фенотипов, что необходимо учитывать в клинической практике. Важно включать митохондриальные заболевания в дифференциальный диагноз пациентов подросткового возраста с сочетанной лейкоэнцефалопатией, аксонально-демиелинизирующей полинейропатией и метаболическими нарушениями. *



Литература

1. Chrétien D., Zarhrate M., Corcos J., et al. Objective to determine the actual incidence of mitochondrial DNA (mtDNA) depletion syndrome in multiple respiratory chain deficiency. *J. Pediatr.* 2007; 150 (5): 531–534.
2. Spinazzola A., Invernizzi F., Carrara F., et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009; 32 (2): 143–158.
3. Suomalainen A., Isohanni P. Mitochondrial DNA depletion syndromes – many genes, common mechanisms. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20 (7): 429–437.
4. Spinazzola A. Mitochondrial DNA mutations and depletion in pediatric medicine. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2011; 16 (4): 190–196.
5. Johansson M., Karlsson A. Cloning of the cDNA and chromosome localization of the gene for human thymidine kinase 2. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (13): 8454–8458.
6. Li D., Shi Y., Sun H., et al. Novel biallelic TK2 mutations cause mitochondrial DNA depletion syndrome with infantile early-onset lipid storage myopathy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2025; 20 (1): 130.
7. Manzoni E., Carli S., Gaignard P., et al. Deoxyguanosine kinase deficiency: natural history and liver transplant outcome. *Brain Commun.* 2024; 6 (3): fcae160.
8. Gut P., Matilainen S., Meyer J.G., et al. SUCLA2 mutations cause global protein succinylation contributing to the pathomechanism of a hereditary mitochondrial disease. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 5927.
9. Munro B., Hines D., Mueller J.S., Horvath R. Deoxynucleoside supplementation ameliorates the disease associated phenotypes in a zebrafish model of RRM2B mtDNA depletion syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2025; 34 (11): 967–977.
10. Tilio D., Pelosini C., Magno S., et al. Expansion of the phenotypic spectrum of MNGIE: lipodystrophy and metabolic alterations associated with a p.Arg393_Val400dup TYMP variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (19): 9751.
11. Corrà S., Zuppardo A., Valenzuela S., et al. Modelling POLG mutations in mice unravels a critical role of POLγB in regulating phenotypic severity. *Nat. Commun.* 2025; 16: 4782.
12. Meurant S., Amato I., Mauclet L., et al. In-depth study of MPV17: a molecular travel unveiling a mitochondrial calcium regulation function. *bioRxiv.* 2024.
13. Wong I.J. Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies. *Semin. Neurol.* 2012; 32 (1): 55–61.
14. Blakely E., Butterworth A., Hadden R., et al. P54 MPV17 mutation causes neuropathy and leukoencephalopathy with multiple mtDNA deletions in muscle. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (7): 587–591.
15. Choi Y.R., Hong Y.B., Jung S.C., et al. A novel homozygous MPV17 mutation in two families with axonal sensorimotor polyneuropathy. *BMC Neurol.* 2015; 15: 179.
16. O'Hagan S., Meldau S., Rose P., et al. Retrospective observational study of the magnetic resonance imaging features of MPV17-related mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr. Radiol.* 2025; 55 (10): 2102–2114.

Mitochondrial DNA Depletion Syndrome, Type 6 (MPV17-Associated): an Atypical Neurodegenerative Phenotype with Adolescent Onset and Absence of Hepatic Failure

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof., V.S. Pershin, E.S. Chernysheva, N.A. Maslova, D.A. Kazembekova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

This paper presents a clinical case of an atypical variant of mitochondrial DNA depletion syndrome type 6 (MTDPS6) associated with MPV17 gene mutations in a 15-year-old adolescent. The disease was characterized by progressive multisystem involvement of the central and peripheral nervous systems, manifesting as severe axonal-demyelinating polyneuropathy, leukoencephalopathy, cerebellar ataxia, hyperkinesia, cognitive decline, autonomic dysfunction, and lactic acidosis. Notably, clinical signs of liver failure were absent, despite ultrasound findings indicating changes in the hepatic parenchyma. Genetic analysis revealed compound heterozygosity for the MPV17 variants p.Gly94Arg and p.Lys88_Met89delinsMetLeu. This case report expands the phenotypic spectrum of MPV17-associated disorders and highlights the importance of considering mitochondrial diseases in the differential diagnosis of adolescents presenting with combined central and peripheral nervous system involvement.

Keywords: mitochondrial DNA, mitochondrial DNA depletion syndrome, MPV17, leukoencephalopathy, peripheral neuropathy, mitochondrial cytopathy