

# *PNPLA6*-ассоциированные атаксии в России: описание двух клинических случаев

*Е.П. Нужный, Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова, З.В. Сурнина, А.С. Ветчинова, М.Н. Андреев, С.Н. Иллариошкин*

Аутосомно-рецессивные атаксии – гетерогенная группа наследственных заболеваний с разнообразной неврологической и экстраневральной симптоматикой. Особый интерес представляют пациенты, у которых клиническая картина включает сочетание атаксии и гипогонадотропного гипогонадизма. В литературе описаны два классических синдрома с подобной симптоматикой: синдром Буше–Нойхаузера и синдром Гордона Холмса. Эти заболевания связаны с мутациями в гене *PNPLA6*, кодирующем пататинподобный фосфолипазный доменсодержащий белок 6. В статье представлено описание двух впервые выявленных в России пациентов с классической клинической картиной вышеописанных синдромов. При исследовании ДНК методом панельного секвенирования были обнаружены ранее не описанные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *PNPLA6*. Обсуждаются вопросы патогенеза и дифференциальной диагностики *PNPLA6*-ассоциированных атаксий.

**Ключевые слова:** аутосомно-рецессивные атаксии, синдром Буше–Нойхаузера, синдром Гордона Холмса, пигментная дегенерация сетчатки, *PNPLA6*, гипогонадотропный гипогонадизм.

## Введение

Аутосомно-рецессивные атаксии (АПА) – это обширная гетерогенная группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, для которых характерен широкий спектр неврологических и экстраневральных проявлений. В настоящий момент описано более 100 нозологических форм АПА, наиболее распространенными из которых являются болезнь Фридрейха, атаксия-телеангиэктазия, атаксии с окуломоторной апраксией и др.

Большинство форм АПА представляют собой большую редкость. К их числу относятся АПА с сочетанием атаксии

и гипогонадизма [1]. В 1907 г. G. Holmes впервые описал семейный случай сочетания атаксии и гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) [2]. В 1969 г. B.J. Boucher, F.B. Gibberd описали семью с сочетанием мозжечковой атаксии, ГГ и пигментной ретинопатии, а в 1975 г. G. Neuhäuser, G.M. Opitz представили наблюдение инбрендной семьи с 4 больными сибсами (атаксия и ГГ), при этом у одной из сестер развилась слепота вследствие ретинопатии [3–5]. Внедрение технологий массового параллельного секвенирования (massive parallel sequencing, MPS) позволило в дальнейшем подтвердить гетерогенность этой группы заболеваний и идентифицировать ряд новых генов, в том числе *PNPLA6*. Интересно, что носительство мутаций в гене *PNPLA6* приводит к развитию широкого спектра фенотипов, в том числе синдрома Буше–Нойхаузера (СБН) (атаксия, ГГ и ретинопатия; MIM 215470) и синдрома Гордона Холмса (СГХ) (атаксия, пирамидный синдром и ГГ; MIM 212840). Эти заболевания являются редкими, наблюдения пациентов ограничиваются описанием единичных случаев во всем мире [6].

В настоящей статье приведено описание двух пациентов с СБН и СГХ – компаунд-гетерозиготных носителей новых мутаций в гене *PNPLA6*, выявленных методом таргетного панельного секвенирования.

## Материал и методы

Проведено полное неврологическое обследование пациенток с оценкой выраженности атаксии по шкалам SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia – шкала оценки и определения степени атаксии) и ICARS (International

**Евгений Петрович Нужный** – врач-невролог 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Наталья Юрьевна Абрамычева** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Екатерина Юрьевна Федотова** – докт. мед. наук, зав. 5-м неврологическим отделением ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Зоя Васильевна Сурнина** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории новых лазерных технологий в офтальмологии ФГБНУ “Научно-исследовательский институт глазных болезней”, Москва.

**Анна Сергеевна Ветчинова** – канд. биол. наук, науч. сотр. 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Максим Николаевич Андреев** – клинический ординатор ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва. Контактная информация: Нужный Евгений Петрович, enuzhny@mail.ru

Cooperative Ataxia Rating Scale – международная объединенная шкала оценки атаксии), комплексное офтальмологическое обследование, стимуляционная электромиография (ЭМГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в стандартных режимах.

Поиск мутаций осуществлялся методом таргетного панельного секвенирования на платформе MiSeq (Illumina, Inc., США). Эта панель позволяет проводить секвенирование кодирующей области 300 генов нейродегенеративных заболеваний с двигательными и когнитивными расстройствами, в том числе 135 генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных атаксий. Варианты, классифицированные как патогенные, вероятно патогенные и неопределенного значения, подтверждались методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США). Патогенность мутаций оценивалась согласно “Руководству по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS)” [7] с использованием программ предсказания патогенности SIFT (<http://sift-dna.org>), PolyPhen-2 HDIV (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>) и Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>).

Офтальмологическое обследование включало визометрию, пневмотонометрию, офтальмоскопию с широким зрачком, фотографирование на фундус-камере, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и электрофизиологическое исследование (зрительные вызванные потенциалы, электроретинография).

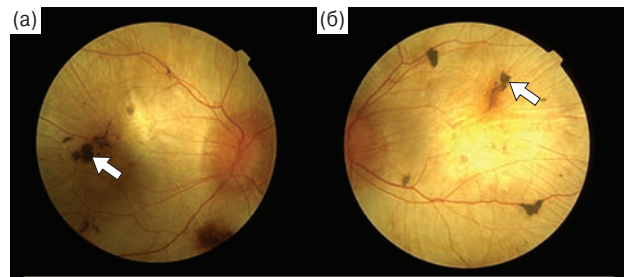
Пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

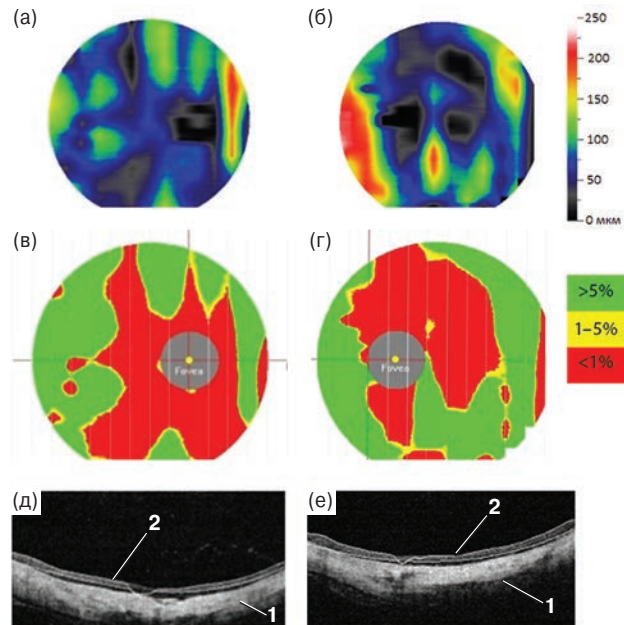
Впервые в России были выявлены пациентки с СБН и СГХ – обе носительницы ранее не описанных мутаций в гене *PNPLA6* в компунд-гетерозиготном состоянии.

**Клиническое наблюдение 1.** У пациентки П1 в возрасте 4 лет появились медленно прогрессирующие шаткость и неустойчивость при ходьбе, с 5 лет – прогрессирующее снижение зрения на оба глаза. В пубертатном периоде отмечалась первичная аменорея, выявлен ГГ (снижение уровней эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в крови). В 30 лет присоединился тремор головы и рук. При исследовании гена *ATXN7* (спинocerebellарная атаксия (СЦА) 7-го типа) не выявлено экспансии CAG-повторов, при полном секвенировании митохондриальной ДНК (мтДНК) мутации не обнаружены.

В неврологическом статусе отмечался горизонтальный нистагм, мозжечковая атаксия в виде легкой дизартрии (скандирование), дисметрии и интенционного тремора при выполнении координаторных проб, атаксическая походка и неустойчивость в пробе Ромберга, а также снижение глубоких рефлексов с отсутствием карпорадиальных и ахилловых рефлексов, легкая дистония и постуральный тремор



**Рис. 1.** Фундоскопическая картина у пациентки П1: а – справа, б – слева. Стрелками отмечены отложения пигмента (“костные тельца”).

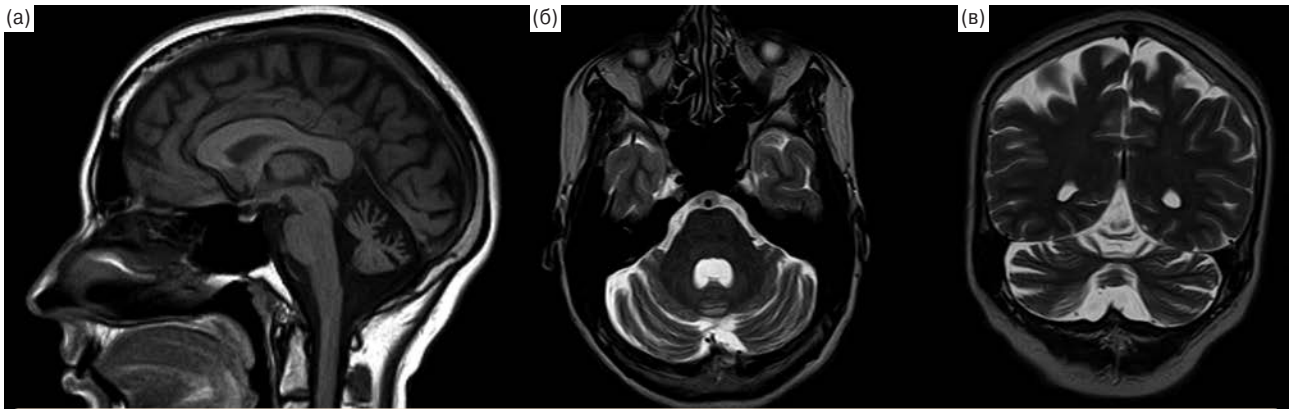


**Рис. 2.** Данные ОКТ ДЗН той же пациентки: а, в, д – справа; б, г, е – слева. а, б – карта толщины слоя нервных волокон; в, г – карта значимости изменений; д, е – визуализация основных слоев сетчатки. Обращает на себя внимание неравномерность и истончение слоя нервных волокон сетчатки, а также повышенная рефлективность (1) вследствие атрофии сетчатки (2).

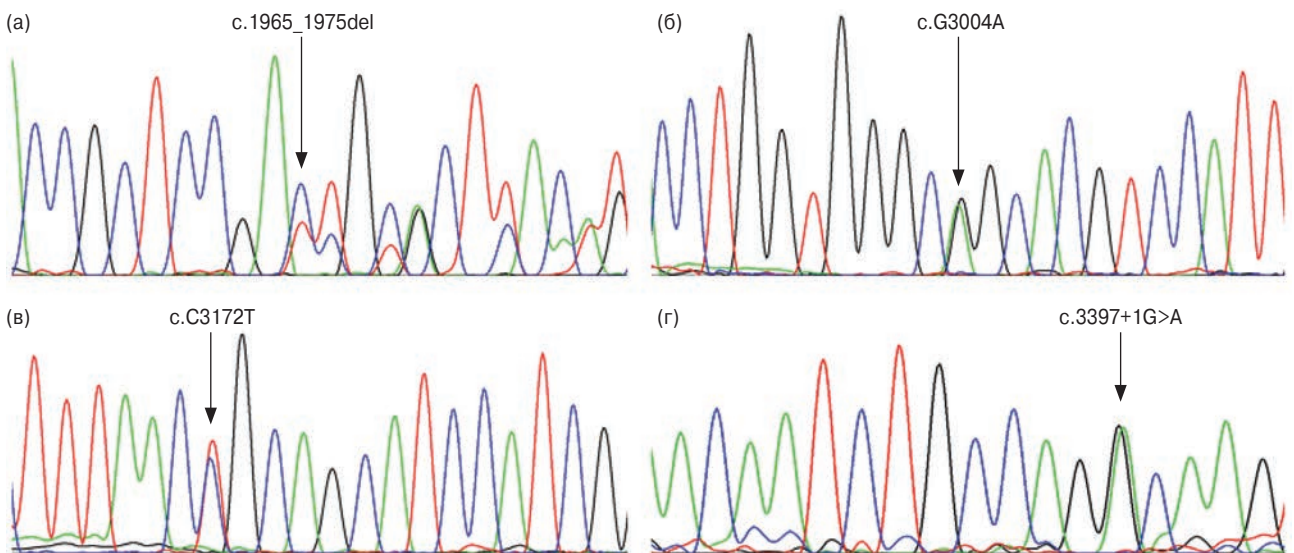
кистей, дистонический тремор головы с негрубым латероколлизом.

При офтальмологическом исследовании: острота зрения на оба глаза снижена до светоощущения. При фундоскопии: ДЗН монотонный, границы его четкие, артерии и вены явно сужены и малокровны; в макулярной зоне обширные очаги хориоретинальной атрофии с грубым отложением пигмента по типу “костных телец” (рис. 1).

По данным электрофизиологического исследования, у пациентки практически отсутствует общая электроретинограмма, амплитуда P100 зрительных вызванных потенциалов на обоих глазах резко снижена, что свидетельствует о дегенеративных изменениях структур зрительного анализатора. При ритмической электроретинографии отмечено резкое снижение амплитуды ответов, что, в свою очередь,



**Рис. 3.** МРТ головного мозга той же пациентки: а – сагиттальный срез, T1-взвешенное изображение (T1-ВИ); б – аксиальный срез, T2-ВИ; в – фронтальный срез, T2-ВИ.



**Рис. 4.** Результаты секвенирования гена *PNPLA6* у пациенток П1 (а, в) и П2 (б, г). Выявленные мутации указаны стрелками.

указывает на наличие выраженных нарушений в палочко-колбочковой системе.

По данным ОКТ ДЗН, имеются выраженные нарушения структуры ДЗН обоих глаз, истончение слоя нервных волокон сетчатки (рис. 2).

На МРТ головного мозга выявлены признаки атрофии червя и полушарий мозжечка, расширение IV желудочка (рис. 3). При проведении стимуляционной ЭМГ нарушений проведения по нервам не обнаружено; в биохимическом анализе крови выявлена гиперхолестеринемия – 7,8 ммоль/л.

Таким образом, у пациентки П1 клиническая картина заболевания (атаксия, ГГ и пигментная ретинопатия) полностью соответствует классическому фенотипу СБН.

У пациентки выявлены две не описанные ранее мутации в гене *PNPLA6* в компаунд-гетерозиготном состоянии (рис. 4а, 4в): 1) делеция 11 нуклеотидов СТGCACTTACA в 16-м экзоне (с.1965\_1975del) приводит к сдвигу рам-

ки считывания (p.D655fs); 2) миссенс-мутация с.С3172Т (p.R1058C) в 25-м экзоне расположена в функционально значимой области гена – фосфолипид-эстеразном домене, по программам предсказания она является патогенной (табл. 1).

**Клиническое наблюдение 2.** У пациентки П2 в 14 лет был выявлен ГГ (первичная аменорея), назначена заместительная гормональная терапия (этинилэстрадиол + диеногест). С 25 лет медленно прогрессируют шаткость и неустойчивость при ходьбе, дизартрия, изменился почерк по типу макрографии.

В клинической картине отмечаются легкая статико-локомоторная атаксия, скандированная речь, мышечная гипотония и негрубый пирамидный синдром (оживление глубоких рефлексов, патологические стопные знаки). При офтальмологическом осмотре острота и поля зрения в норме, изменения со стороны глазного дна при фундоско-

**Таблица 1.** Характеристика мутаций в гене *PNPLA6*, выявленных в настоящем исследовании (транскрипт NM\_001166114)

Пациентка	Область	Изменение нуклеиновой кислоты	Изменение аминокислоты	Вид мутации	Статус	dbSNP_ID	MAF (1000G)	SIFT	PolyPhen-2 HDIV	MutTast
П1	16-й экзон	c.1965_1975del	p.D655fs	Делеция со сдвигом рамки считывания	Гет	–	–	–	–	–
	25-й экзон	c.C3172T	p.R1058C	Миссенс	Гет	rs576986571	0,0002	0,012 (D)	0,985 (D)	1,000 (D)
П2	24-й экзон	c.G3004A	p.G1002S	Миссенс	Гет	–	–	0,002 (D)	1,000 (D)	1,000 (D)
	27-й интрон	c.3397+1G>A	–	Сплайсинг	Гет	–	–	–	–	–

Примечание. Mutation Taster (MutTast): 0–1; большее число обозначает большую вероятность патогенности. SIFT <0,05 – повреждающее действие мутации. PolyPhen-2: 0–1; большее число обозначает большую вероятность патогенности мутации. Обозначения: Гет – гетерозиготный, MAF – minor allele frequency (частота минорного аллеля), 1000G – проект “1000 геномов”.

пии отсутствовали, что позволило клинически установить диагноз СГХ.

На МРТ головного мозга были выявлены признаки легкой атрофии полушарий и червя мозжечка. В анализе крови отмечалась гиперхолестеринемия – до 8,0 ммоль/л. Исследование гормонального статуса у пациентки не проводилось.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлены 2 новые мутации (рис. 4б, 4г): 1) замена с.3397+1G>A в 27-м интроне гена *PNPLA6* затрагивает канонический сайт сплайсинга; 2) миссенс-мутация с.3004A (p.G1002S) расположена в 24-м экзоне и оценена как патогенная по программам предсказания патогенности (см. табл. 1).

Характеристики фенотипов пациенток суммированы в табл. 2.

### Обсуждение

Сочетание мозжечковой атаксии и гипогонадизма встречается при многих наследственных заболеваниях (синдромы Каллмана, Маринеску–Шегрена и др.), описаны также случаи гипогонадизма при болезни Фридрейха, атаксии с окуломоторной апраксией 2-го типа и СЦА 2-го типа [8, 9]. В настоящее время в связи с широким использованием технологий MPS стало очевидным, что эта группа атаксий является гетерогенной и ассоциирована с мутациями в нескольких генах (*RNF216*, *OTUD4*, *STUB1* и др.), в том числе в гене *PNPLA6* [10].

Ген *PNPLA6* расположен на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2). Он состоит из 37 экзонов и кодирует патинподобный фосфолипидный доменсодержащий белок 6. Этот белок катализирует гидролиз мембранного фосфатидилхолина до жирных кислот и глицерофосфохолина [11]. В наибольшей степени он экспрессируется в сетчатке, гипофизе, промежуточном мозге, мозжечке и перивентрикулярных областях [12, 13]. Было выявлено, что мутации в указанном гене приводят к повреждению структуры клеточных мембран вследствие нарушения обмена ацетилхолина и липидов, транспорта фосфолипидов, а также к нарушению нейрональной дифференцировки в процессе онтогенеза [12, 14].

Спектр фенотипов, ассоциированных с мутациями в этом гене, широк: частыми проявлениями *PNPLA6*-ассоциированных синдромов являются мозжечковая атаксия, ГГ и пигментная дегенерация сетчатки, что согласуется с данными о роли этого белка и степени его экспрессии в различных тканях. Также возможны проявления в виде сенсомоторной аксональной полиневропатии, когнитивных

**Таблица 2.** Спектр клинических проявлений и данные обследований пациенток с *PNPLA6*-ассоциированными атаками

Параметр	Пациентка П1 с СБН	Пациентка П2 с СГХ
Пол	Женский	Женский
Возраст, годы	33	32
Возраст дебюта заболевания, годы	4	14
Первый симптом	Атаксия	Аменорея
SARA/ICARS, баллы	15/42	13/36
Нистагм	++	++
Нарушения саккад	+	+
Дизартрия	+	+
Глубокие рефлекс	Отсутствуют	Оживлены
Патологические рефлекс	Нет	Рефлекс Россолимо с двух сторон
Двигательные нарушения	Тремор головы и рук	Нет
MoCA, баллы	–	18
Хориоретинальная дистрофия	+	Нет
ГГ	+	+
МРТ головного мозга	Атрофия полушарий и червя мозжечка	Атрофия полушарий и червя мозжечка
Общий холестерин, ммоль/л	7,8	8,0
Мутация 1	c.1965_1975del (p.D655fs)	c.3397+1G>A
Мутация 2	c.C3172T (p.R1058C)	c.G3004A (p.G1002S)

Обозначения: MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

нарушений, пирамидного синдрома и экстрапирамидных нарушений [14, 15].

В 2008 г. было обнаружено, что носительство мутаций в гене *PNPLA6* приводит к развитию осложненной формы наследственной спастической параплегии 39-го типа (SPG39) [16]. В дальнейшем, с появлением методов полноэкзомного секвенирования, мутации в этом гене были выявлены у пациентов с двумя схожими фенотипами – СБН и СГХ. По современным данным, *PNPLA6*-ассоциированные синдромы представляют собой единый широкий спектр нейродегенеративных заболеваний с зачастую перекрывающимися фенотипами: “чистая” мозжечковая атаксия, атаксия в сочетании с дистонией, хореей и эписиндромом, изолированная пигментная дегенерация сетчатки, гипогонадизм, синдром Оливера–Макфарлана, синдром Лоренса–Муна, конгенитальный амавроз Лебера, а также упомянутые выше СБН и СГХ [13, 17–19].

Классический СБН включает в себя триаду синдромов: мозжечковую атаксию, хориоретинальную дистрофию и ГГ, реже могут отмечаться пирамидный синдром, сенсомоторная полиневропатия, дистония, легкие когнитивные нарушения [20–23]. В большинстве случаев заболевание является медленно прогрессирующим, со значительной вариабельностью возраста дебюта и выраженности клинических проявлений: снижение зрения и атаксия могут развиваться в I–III декаде жизни (чаще в детском возрасте), однако гипогонадизм, как правило, дебютирует в пубертатном периоде [9, 24, 25]. На МРТ головного мозга обнаруживают признаки атрофии червя и полушарий мозжечка, реже атрофию ствола мозга или больших полушарий; при офтальмологическом обследовании выявляют снижение остроты и изменения полей зрения, нарушения цветовосприятия, картину хориоретинальной дистрофии при офтальмоскопии [17, 23]. В крови отмечается низкий уровень гонадотропинов как следствие поражения аденогипофиза [9, 26–28].

Синдром Гордона Холмса – клинически гетерогенное заболевание, в ряде случаев также связанное с носительством мутаций в гене *PNPLA6*. Для СГХ характерны мозжечковая атаксия и гипогонадизм, однако в отличие от СБН часто выявляется пирамидный синдром и отсутствует ретинопатия [18]. Примечательно, что одни и те же мутации в гене *PNPLA6* могут приводить к разным фенотипам [29].

У обеих обследованных нами пациенток имела место гиперхолестеринемия, что, вероятнее всего, служит проявлением метаболических нарушений на фоне ГГ [6], однако не исключено непосредственное участие фермента – продукта гена *PNPLA6* в метаболизме липидов.

Дифференциальную диагностику СБН и СГХ чаще всего необходимо проводить с митохондриальными болезнями (синдром NARP (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa – невропатия, атаксия и пигментный ретинит), делеции мтДНК и др.), СЦА 7-го типа, аутосомно-рецессивной СЦА

16-го типа (SCAR16, *ATX-STUB1*), атаксией с дефицитом витамина E, абеталипопротеинемией, осложненными формами наследственных спастических параплегий, реже – с носительством экспансии тринуклеотидных повторов в гене *FMR1* (при сочетании атаксии и овариальной недостаточности) [30].

Таким образом, впервые в России нами выявлены две пациентки с классической клинической картиной СБН и СГХ. Диагноз был установлен спустя 29 и 14 лет от момента манифестации первых симптомов, что свидетельствует о низкой осведомленности врачей об этих заболеваниях. Учитывая значительную гетерогенность группы APA с ГГ, наиболее целесообразным методом подтверждения диагноза является использование технологий MPS.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00171.

### Список литературы

- Rossi M, Anheim M, Durr A, Klein C, Koenig M, Synofzik M, Marras C, van de Warrenburg BP; International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Classification and Nomenclature of Genetic Movement Disorders. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. *Movement Disorders* 2018 Jul;33(7):1056-76.
- Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain* 1907;30(4):466-89.
- Boucher BJ, Gibberd FB. Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. *Acta Neurologica Scandinavica* 1969;45(4):507-10.
- Neuhäuser G, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. *Clinical Genetics* 1975 May-Jun;7(5):426-34.
- Neuhäuser G, ZuRhein GM, Kaveggia EG, Opitz JM. Fatal CNS dysgenesis with severe microencephaly, mental retardation, seizures and paucity of myelin, autosomal recessive trait. *European Journal of Pediatrics* 1977 Feb;124(3):185-98.
- Synofzik M, Hufnagel RB, Züchner S. *PNPLA6*-related disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Stephens K, Amemiya A, editors. *SourceGeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247161/> Accessed 2020 Feb 14.
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Залязьминская Е.В., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика* 2017;16(7):4-17.
- Alqwaify M, Bohlega S. Ataxia and hypogonadotropic hypogonadism with intrafamilial variability caused by *RNF216* mutation. *Neurology International* 2016 Jun;8(2):6444.
- Alsemari A. Hypogonadism and neurological diseases. *Neurological Sciences* 2013 May;34(5):629-38.
- The cerebellum: disorders and treatment. *Handbook of clinical neurology series*. V. 155. Manto M, Huisman TA, editors. 3rd series. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. 440 p.
- Zaccheo O, Dinsdale D, Meacock PA, Glynn P. Neuropathy target esterase and its yeast homologue degrade phosphatidylcholine to glycerophosphocholine in living cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2004 Jun;279(23):24024-33.
- Garcia-Cazorla À, Mochel F, Lamari F, Saudubray JM. The clinical spectrum of inherited diseases involved in the synthesis and remodeling of complex lipids. A tentative overview. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015 Jan;38(1):19-40.

13. Hufnagel RB, Arno G, Hein ND, Hersheson J, Prasad M, Anderson Y, Krueger LA, Gregory LC, Stoetzel C, Jaworek TJ, Hull S, Li A, Plagnol V, Willen CM, Morgan TM, Prows CA, Hegde RS, Riazuddin S, Grabowski GA, Richardson RJ, Dieterich K, Huang T, Revesz T, Martinez-Barbera JP, Sisk RA, Jefferies C, Houlden H, Dattani MT, Fink JK, Dollfus H, Moore AT, Ahmed ZM. Neuropathy target esterase impairments cause Oliver–McFarlane and Laurence–Moon syndromes. *Journal of Medical Genetics* 2015 Feb;52(2):85-94.
14. Synofzik M, Gonzalez MA, Lourenco CM, Coutelier M, Haack TB, Rebelo A, Hannequin D, Strom TM, Prokisch H, Kernstock C, Durr A, Schöls L, Lima-Martínez MM, Farooq A, Schüle R, Stevanin G, Marques W Jr, Züchner S. *PNPLA6* mutations cause Boucher–Neuhäuser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. *Brain* 2014 Jan;137(Pt 1):69-77.
15. Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: shared phenotypes, genes, and pathways. *Movement Disorders* 2017 Mar;32(3):332-45.
16. Rainier S, Bui M, Mark E, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Delaney C, Richardson RJ, Albers JW, Matsunami N, Stevens J, Coon H, Leppert M, Fink JK. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *American Journal of Human Genetics* 2008 Mar;82(3):780-5.
17. Kmoch S, Majewski J, Ramamurthy V, Cao S, Fahiminiya S, Ren H, MacDonald IM, Lopez I, Sun V, Keser V, Khan A, Stránecký V, Hartmannová H, Přistoupilová A, Hodaňová K, Piherová L, Kuchař L, Baxová A, Chen R, Barsottini OG, Pyle A, Griffin H, Splitt M, Sallum J, Tolmie JL, Sampson JR, Chinnery P, Banin E, Sharon D, Dutta S, Grebler R, Helfrich-Foerster C, Pedrosa JL, Kretzschmar D, Cayouette M, Koenekoop RK; Care4Rare Canada. Mutations in *PNPLA6* are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. *Nature Communications* 2015 Jan;6:5614.
18. Salgado P, Carvalho R, Brandão AF, Jorge P, Ramos C, Dias D, Alonso I, Magalhães M. Gordon Holmes syndrome due to compound heterozygosity of two new *PNPLA6* variants – a diagnostic challenge. *eNeurologicalSci* 2018 Nov;14:9-12.
19. Wiethoff S, Bettencourt C, Paudel R, Madon P, Liu YT, Hersheson J, Wadia N, Desai J, Houlden H. Pure cerebellar ataxia with homozygous mutations in the *PNPLA6* gene. *The Cerebellum (London, England)* 2017 Feb;16(1):262-7.
20. Deik A, Johannes B, Rucker JC, Sánchez E, Brodie SE, Deegan E, Landy K, Kajiwara Y, Scelsa S, Saunders-Pullman R, Paisán-Ruiz C. Compound heterozygous *PNPLA6* mutations cause Boucher–Neuhäuser syndrome with late-onset ataxia. *Journal of Neurology* 2014 Dec;261(12):2411-23.
21. DeNaro BB, Dhrami-Gavazi E, Rubaltelli DM, Freund KB, Lee W, Yanuzzi LA, Tsang SH, Kang JJ. Chorioretinal changes in a genetically confirmed case of Boucher–Neuhäuser syndrome. *Retinal Cases & Brief Reports* 2018 Jul 13. doi: 10.1097/ICB.0000000000000769. [Epub ahead of print].
22. Langdahl JH, Frederiksen AL, Nguyen N, Brusgaard K, Juhl CB. Boucher Neuhäuser syndrome – a rare cause of inherited hypogonadotropic hypogonadism. A case of two adult siblings with two novel mutations in *PNPLA6*. *European Journal of Medical Genetics* 2017 Feb;60(2):105-9.
23. Tarnutzer AA, Gerth-Kahlert C, Timmann D, Chang DI, Harmuth F, Bauer P, Straumann D, Synofzik M. Boucher–Neuhäuser syndrome: cerebellar degeneration, chorioretinal dystrophy and hypogonadotropic hypogonadism: two novel cases and a review of 40 cases from the literature. *Journal of Neurology* 2015 Jan;262(1):194-202.
24. Jbour AK, Mubaidin AF, Till M, El-Shanti H, Hadidi A, Ajlouni KM. Hypogonadotropic hypogonadism, short stature, cerebellar ataxia, rod-cone retinal dystrophy, and hypersegmented neutrophils: a novel disorder or a new variant of Boucher–Neuhäuser syndrome? *Journal of Medical Genetics* 2003 Jan;40(1):e2.
25. Zheng R, Zhao Y, Wu J, Wang Y, Liu JL, Zhou ZL, Zhou XT, Chen DN, Liao WH, Li JD. A novel *PNPLA6* compound heterozygous mutation identified in a Chinese patient with Boucher–Neuhäuser syndrome. *Molecular Medicine Reports* 2018 Jul;18(1):261-7.
26. Quinton R, Barnett P, Coskeran P, Bouloux PM. Gordon Holmes spinocerebellar ataxia: a gonadotrophin deficiency syndrome resistant to treatment with pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Clinical Endocrinology* 1999 Oct;51(4):525-9.
27. Synofzik M, Kernstock C, Haack TB, Schöls L. Ataxia meets chorioretinal dystrophy and hypogonadism: Boucher–Neuhäuser syndrome due to *PNPLA6* mutations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2015 May;86(5):580-1.
28. Tojo K, Ichinose M, Nakayama M, Yamamoto H, Hasegawa T, Kawaguchi Y, Sealfon SC, Sakai O. A new family of Boucher–Neuhäuser syndrome: coexistence of Holmes type cerebellar atrophy, hypogonadotropic hypogonadism and retinochoroidal degeneration: case reports and review of literature. *Endocrine Journal* 1995 Jun;42(3):367-76.
29. Teive HAG, Camargo CHF, Sato MT, Shiokawa N, Boguszewski CL, Raskin S, Buck C, Seminara SB, Munhoz RP. Different cerebellar ataxia phenotypes associated with mutations of the *PNPLA6* gene in Brazilian patients with recessive ataxias. *Cerebellum (London, England)* 2018 Jun;17(3):380-5.
30. Ilovayskaya I, Zektser V, Lazebnik L. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. *Climacteric* 2017 Aug;20(4):356-61. ●

## PNPLA6-related Ataxias in Russia: Description of Two Clinical Cases

E.P. Nuzhniy, N.Yu. Abramycheva, E.Yu. Fedotova, Z.V. Surnina, A.S. Vetchinova, M.N. Andreev, and S.N. Illarioshkin

Autosomal recessive ataxias represent a heterogeneous group of hereditary diseases with a variety of neurological and extraneurological symptoms. Patients presenting with a combination of ataxia and hypogonadotropic hypogonadism are of special interest. Two classical syndromes comprising these symptoms are reported in the literature: Boucher–Neuhäuser syndrome and Gordon Holmes syndrome. These diseases are associated with mutations in the *PNPLA6* gene which encodes a patatin-like phospholipase domain-containing protein 6. In this paper, we present a description of first two Russian patients with a classical clinical presentation of these syndromes. Targeted DNA panel sequencing revealed novel mutations in a compound heterozygous state in the *PNPLA6* gene. Pathogenesis and differential diagnosis of *PNPLA6*-related ataxias are discussed.

**Key words:** autosomal recessive ataxias, Boucher–Neuhäuser syndrome, Gordon Holmes syndrome, pigmentary retinopathy, *PNPLA6*, hypogonadotropic hypogonadism.