



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.039>



Лихачев С.А.¹, Желудевич Е.В.²✉, Куликова С.Л.¹, Реут С.У.³, Стрельченя Е.С.³,
Дюбченко Н.А.³, Мазуро И.А.³

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Центр современной педиатрии, Минск, Беларусь

³ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Острая некротизирующая энцефалопатия у сиблингов, обусловленная мутацией с.1754C>T в гене RANBP2. Описание клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лихачев С.А. – концепция и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Желудевич Е.В. – обзор литературы, подготовка статьи; Куликова С.Л. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, редактирование статьи; Реут С.У., Стрельченя Е.С., Дюбченко Н.А., Мазуро И.А. – сбор и интерпретация данных.

Подана: 20.09.2022

Принята: 29.09.2022

Контакты: emelancikkaterina@gmail.com

Резюме

В статье описан редкий случай одновременного развития острой некротизирующей энцефалопатии (ОНЭ) у сиблингов. ОНЭ – заболевание с тяжелым течением, проявляющееся неврологическими нарушениями и патогномичным симметричным поражением таламусов головного мозга, развивающимися на фоне инфекционной лихорадки. Большинство случаев ОНЭ являются спорадическими, реже – семейными, которые чаще наблюдаются у пациентов с идентифицированной мутацией в гене RANBP2 на хромосоме 2q11-13. Заболевание характеризуется высоким уровнем летальности и часто неврологическим дефицитом после выздоровления. Представлен клинический случай развития ОНЭ у двух сибсов при здоровых родителях. У пациента В. в возрасте 6 лет на фоне острой респираторной инфекции развилась острая неврологическая симптоматика с нейрорадиологическими изменениями в виде билатерального поражения вещества головного мозга в области таламусов, задних ножек внутренних капсул, ножек мозга, моста, продолговатого мозга, левой островковой доли. Одновременно с появлением симптомов у пациента В. аналогичные симптомы и изменения головного мозга возникли у младшей сестры. В результате полноэкзомного секвенирования у пациента В. была выявлена гетерозиготная мутация с.1754C>T; p.Thr585Met в гене RANBP2. Терапия проводилась глюкокортикостероидами и внутривенным иммуноглобулином человека нормальным. В анамнезе через 5 месяцев у пациента В. отмечается значительное улучшение в неврологическом статусе, у пациентки Ю. сохраняется умеренный тетрапарез и выраженная дизартрия.

Ключевые слова: острая некротизирующая энцефалопатия, поражение таламусов, мутация в гене RANBP2, глюкокортикостероиды, сиблинги

Sergey A. Likhachev¹, Katsiaryna Y. Zhaludzevich²✉, Sviatlana L. Kulikova¹,
Sviatlana U. Reut³, Ekatsiaryna S. Strelchenia³, Natalya A. Dyubchenko³, Ivan A. Mazuro³

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Center of Modern Pediatrics, Minsk, Belarus

³ City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Acute Necrotizing Encephalopathy in Siblings Due to Mutation c.1754C>T in the RANBP2 Gene: Clinical Cases Description

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sergey A. Likhachev – study concept and design, final approval of the article version for publication; Katsiaryna Y. Zhaludzevich – literature review, article preparation; Sviatlana L. Kulikova – significant contribution to study concept and design, critical revision in terms of significant intellectual content, article editing; Sviatlana U. Reut, Ekatsiaryna S. Strelchenia, and Natalya A. Dyubchenko, Ivan A. Mazuro – data collection and interpretation.

Submitted: 20.09.2022

Accepted: 29.09.2022

Contacts: emelancikkaterina@gmail.com

Abstract

The article describes a rare case of simultaneous development of acute necrotizing encephalopathy (ANE) in siblings. ANE is a disease with a severe course, manifested by neurological disorders and pathognomonic lesions of the thalamus of the brain, developing against the background of an infectious fever. Most cases of ANE are sporadic, less often familial, occurring more frequently in patients with an identified mutation in the RANBP2 gene on chromosome 2q11-13. The disease is characterized by high mortality rates and often by neurological deficit after recovery. A clinical case of ONE occurring in two siblings with healthy parents is presented. Patient V., aged 6 years, against the background of an acute respiratory infection, experienced acute neurological symptoms with neuroradiological changes in the form of a bilateral lesion of the brain in the region of the thalamus, the posterior legs of the internal capsules, the crus cerebri, the pons, the medulla oblongata the left insular lobe. Simultaneously with the onset of symptoms in patient V., similar symptoms and brain changes occurred in his younger sister. Whole exome sequencing revealed a heterozygous mutation c.1754C>T p.Thr585Met in the RANBP2 gene. Therapy was carried out with glucocorticosteroids and intravenous normal human immunoglobulin. In follow-up after 5 months, patient V. demonstrates a significant improvement in his neurological status, and patient Yu. retains moderate tetraparesis and severe dysarthria.

Keywords: acute necrotizing encephalopathy, thalamic lesions, mutation in the RANBP2 gene, glucocorticosteroids, siblings

■ ВВЕДЕНИЕ

Острая некротизирующая энцефалопатия (ОНЭ) (англ. acute necrotizing encephalopathy – ANE) – это острая быстро прогрессирующая энцефалопатия, развивающаяся на фоне инфекционной лихорадки, характеризующаяся острым началом,



тяжелым течением, полиморфными неврологическими нарушениями и характерным симметричным мультифокальным поражением головного мозга с вовлечением таламусов, реже – мозжечка, ствола головного мозга и спинного мозга [1, 2]. Чаще встречается у детей в возрасте до 5 лет, однако может дебютировать в любом возрасте, в том числе и у взрослых [3, 4]. Впервые ОНЭ была описана Мизугучи и соавторами в 1995 году [5].

ОНЭ развивается на фоне инфекционного заболевания, вызванного вирусами, бактериями и микоплазмами, однако не является воспалительной энцефалопатией. Наиболее часто возбудителями являются вирусы гриппа, парагриппа, вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов, реже – энтеровирус, реовирус, ротавирус, вирус ветряной оспы и другие [6]. В настоящее время актуально изучение развития ОНЭ на фоне протекания инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [7]. За исключением вышеуказанных вирусных инфекций, ОНЭ также может развиваться вторично после вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС) [8].

Большинство случаев ОНЭ являются спорадическими, реже – семейными. В редких случаях наблюдаются эпизоды рецидивирующего течения [2]. Рецидивирующие и семейные формы течения ОНЭ чаще наблюдаются у пациентов с идентифицированной мутацией в гене RANBP2 на хромосоме 2q11-13 [9]. В литературе представлено небольшое количество описаний клинических случаев развития ОНЭ у сиблингов. Так, в одной из статей описано развитие ОНЭ у 2 сестер с временным промежутком в 2 месяца. У ранее здоровой девочки 2 лет после 2 дней кашля и лихорадки развились рецидивирующая рвота и генерализованные тонико-клонические судороги. В течение суток судорожные приступы повторялись, развилось коматозное состояние. При проведении лабораторных исследований было выявлено повышение уровня белка в спинномозговой жидкости, нейровизуализация головного мозга не выполнялась. Несмотря на проводимую терапию, через 2 суток от начала неврологических проявлений девочка умерла. Спустя 2 месяца у ее 12-месячной сестры в течение 2 дней наблюдались лихорадка, рвота и судороги, с постепенным снижением уровня сознания до комы. Характерные данные МРТ (двухсторонние гиперинтенсивные очаги в Т2-режиме в таламусе, наружной/крайней капсуле, стволе мозга, а также в белом веществе головного мозга и мозжечка) и семейный анамнез энцефалопатии указывали на семейную ОНЭ. Было проведено генетическое исследование, и выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в гене RANBP2. Данная мутация также была выявлена у отца пациенток, но без клинических проявлений [10].

Учитывая редкость заболевания и единичные доступные в литературе случаи семейных форм, приводим собственное клиническое наблюдение одновременного развития ОНЭ у двух сиблингов.

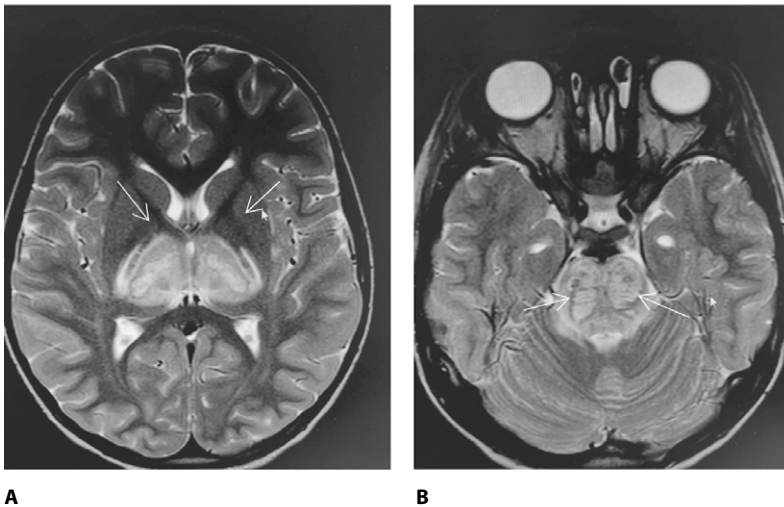
■ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Под нашим наблюдением находятся пациент В., 6 лет, мужского пола и пациентка Ю., 3 года, женского пола (являются сиблингами).

Пациент В. в возрасте 2,5 года перенес энцефалит на фоне энтеровирусной инфекции, с развитием неврологической симптоматики (тетрапарез, косоглазие, расстройство сознания) и изменениями на МРТ головного мозга в виде билатерального поражения подкорковых ядер, с полным восстановлением двигательных функций и сохраняющимся расходящимся косоглазием левого глаза после выздоровления.

В возрасте 6 лет, на 3-и сутки течения острой респираторной инфекции, протекающей с эпизодами повышения температуры тела до 39,6 °С, ребенок стал вялым, появилась неразборчивость речи, рвота, шаткость походки с последующим нарушением самостоятельной ходьбы. В течение 2 дней состояние ухудшилось: появились нарушение глотания, дыхания, синдром полиорганной недостаточности и расстройство сознания с оценкой по шкале комы Глазго 14 баллов. По данным рентгенографии была выявлена пневмония. Были проведены исследования: биохимическое исследование крови – повышение уровня лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, уровень лактата в пределах от 0,9 до 2,3 ммоль/л, общий анализ крови – лейкоцитоз со сдвигом формулы вправо, анемия, увеличение СОЭ, моноцитоз; общий анализ мочи – без изменений; анализ ликвора – бесцветный, прозрачный, эритроциты отсутствуют, белок 0,4 г/л, глюкоза 3,2 ммоль/л, хлориды 123 ммоль/л, лактат 1,9 ммоль/л, цитоз 1×10^6 /л, лимфоциты 100%; при микроскопическом исследовании ликвора микрофлора не была обнаружена; при анализе мокроты на микроорганизмы выявлен *Streptococcus pneumoniae*. Кровь была исследована на цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1–2 типов), вирус клещевого энцефалита, энтеровирус, COVID-19, вирус иммунодефицита человека, выполнен анализ генетического материала из носоглотки на вирусы. Были обнаружены Ig G к COVID-19, а также выявлены РС-вирус и коронавирус человека 229E. При выполнении УЗИ органов брюшной полости – гепатомегалия. По данным нейровизуализации (МРТ): картина билатерального поражения вещества головного мозга в области таламусов, задних ножек внутренних капсул, ножек мозга, моста, продолговатого мозга, левой островкой доли (см. рисунок). При офтальмологическом исследовании выявлена частичная атрофия зрительного нерва слева, макулопатия с обеих сторон.

Одновременно с появлением неврологических симптомов у пациента В. аналогичные симптомы и нейрорадиологические изменения возникли у младшей сестры. У пациентки Ю. наблюдалось повышение температуры тела до фебрильных цифр на фоне симптомов острой респираторной инфекции. На 4-е сутки от начала заболевания развились тетрапарез, непостоянное сходящееся косоглазие, афазия, бульбарные нарушения, диспноэ и судорожные приступы в виде фокальных приступов с заторможенностью поведенческих реакций и билатеральных тонических судорог, нарушение сознания с оценкой по шкале комы Глазго 11 баллов, синдром полиорганной недостаточности. В результатах биохимического исследования крови отмечалось повышение лактатдегидрогеназы, уровень лактата в пределах от 0,8 до 2,7 ммоль/л, в общем анализе крови лейкоцитоз со сдвигом формулы вправо, анемия, увеличение СОЭ, моноцитоз; в общем анализе мочи без значимых изменений; анализ спинно-мозговой жидкости – бесцветная, прозрачная, эритроциты отсутствуют, белок 0,32 г/л, глюкоза 3,4 ммоль/л, хлориды 125 ммоль/л, лактат 1,7 ммоль/л, цитоз 4×10^6 /л, лимфоциты 100%, при микроскопическом исследовании ликвора микрофлора не была обнаружена. Анализ крови на микроорганизмы посева не дал. Было проведено исследование крови на цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1–2 типов), вирус клещевого энцефалита, энтеровирус, COVID-19, вирус иммунодефицита человека; были обнаружены Ig G к ВПГ 1–2 типов, Ig G к COVID-19. При проведении нейровизуализации выявлено билатеральное поражение таламусов, базальных ядер, ножек мозга, моста и средних



A

B

МРТ-признаки острой некротизирующей энцефалопатии (3-й день болезни) у пациента В. Симметричный гиперинтенсивный сигнал в области таламусов (А) и ножек среднего мозга (В), режим Т2-ВИ

MRI signs of acute necrotizing encephalopathy (3rd day of the disease) in patient V. Symmetrical hyperintense signal in the thalamus (A) and midbrain peduncles (B), T2-WI

мозжечковых ножек. При выполнении УЗИ обнаружены свободная жидкость в левой плевральной полости (без изменений на рентгенограмме) и в полости малого таза, гепатомегалия и реактивные изменения сосудов печени и стенок желчного пузыря, увеличение мезентериальных лимфоузлов. В связи с ухудшением состояния проводилась искусственная вентиляция легких в течение 9 суток.

На фоне проводимой антибактериальной терапии (меропенем, цефотаксим), терапии глюкокортикостероидами (метилпреднизолон в виде пульс-терапии 20 мг/кг/сутки с последующим приемом внутрь) и внутривенным иммуноглобулином человека нормальным в дозе 2 г/кг/сутки отмечалась положительная динамика – восстановились сознание, самостоятельное дыхание и глотание. В раннем восстановительном периоде использовались различные методы реабилитации: лечебная физкультура, массаж, плавание, занятия с логопедом, дефектологом. При оценке неврологического статуса в катамнезе через 5 месяцев у пациента В. отмечается значительное улучшение в виде восстановления когнитивных функций и способности к самостоятельному передвижению, нормализации мышечного тонуса с сохранением выраженной дизартрии и брадилалии. У пациентки Ю. сохраняется умеренный тетрапарез (более выраженный слева) с повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, способность к передвижению при опоре на ходунки или сопровождающее лицо, выраженная дизартрия.

Учитывая одновременное развитие схожих клинических и радиологических проявлений у сибсов с нормальным неврологическим статусом до болезни, наличие в анамнезе эпизода ОНЭ у пациента В., нормальный уровень лактата крови в обоих

случаях, клинически был предположен диагноз «острая некротизирующая энцефалопатия, семейная форма» и рекомендовано генетическое дообследование.

Генетическое обследование (полноэкзомное секвенирование) было выполнено пациенту В., в результате которого были выявлены следующие мутации: 1) гетерозиготная мутация с.1754C>T; p.Thr585Met в гене RANBP2, ассоциированная с ОНЭ (OMIM 608033) с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью; 2) мутация m.14484T>C; p.Met64Val в гене MT-ND6 в состоянии гомоплазмии (346/346), ассоциированная с оптической нейропатией Лебера; 3) гетерозиготная мутация с.1196A>G, p.Glu399Gly в гене PIK3CD с неизвестным клиническим значением, которая может быть причиной иммунодефицитных состояний.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые миссенс-мутация в гене RANBP2 была описана Нельсоном и соавторами в 2009 году, а также были выявлены клинико-радиологические особенности, характерные для семейных форм ОНЭ [9, 11, 12]. Ген RANBP2 кодирует SUMO-Е3-лигазу, которая ковалентно связывает малый убиквитиноподобный модификатор (SUMO – small ubiquitin-like modifier) [13]. SUMO – это компонент комплекса ядерных пор, облегчающий внутриклеточный транспорт белков и играющий роль в энергетической поддержке клеточных процессов. Нарушение работы SUMO вносит вклад в разрушение ядерной оболочки [9].

Несмотря на то, что патогенез ОНЭ остается дискуссионным, на данный момент наиболее распространенной является гипотеза «цитокинового шторма» [14–16]. Предполагается, что у пациентов с развившейся ОНЭ имеется склонность к гиперпродукции цитокинов – в фазу выздоровления в крови определяется высокий уровень CD56⁺ естественных киллеров, продуцирующих большое количество цитокинов [17]. Кроме того, описано обнаружение высокого уровня цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-1β, растворимый рецептор TNF и интерферон-гамма) в цереброспинальной жидкости при различных вирус-ассоциированных ОНЭ [2]. Гиперцитокинемия вызывает протеолитическое разрушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) за счет действия трипсина и активации матриксной металлопротеазы-9, что впоследствии увеличивает проницаемость сосудов и вызывает отек мозга, петехиальные кровоизлияния и некроз [15, 18, 19].

Выявленная у нашего пациента мутация с.1754C>T; p.Thr585Met в гене RANBP2 ранее описана в литературе и является одной из наиболее частых находок при ОНЭ. За период до 2020 г. было зарегистрировано 85 случаев выявленной мутации [20]. Данная мутация обуславливает семейную и рецидивирующую формы ОНЭ (ОНЭ1) [9]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу и имеет неполную пенетрантность (около 40%) [12, 21]. Распространенность и заболеваемость неизвестны. В исследовании, проведенном Нельсоном и соавторами, описано рецидивирующее течение ОНЭ1 в половине анализируемых случаев [9]. Однако есть сообщения о случаях ОНЭ1 без мутации в гене RANBP2, что предполагает гетерогенный генетический вклад в ОНЭ1 [22]. Сообщаемая смертность приближается к 1/3 заболевших, и только около 10% пациентов полностью выздоравливают без последствий [20]. Особенности ОНЭ1 являются отсутствие повышения сывороточных трансаминаз; наличие дополнительных очагов поражения головного мозга в медиальной височной доле, островке, острове, внешней капсуле, миндалевидном теле, гиппокампе, сосцевидных



телах и спинном мозге; дебют заболевания в подростковом и взрослом возрасте чаще, чем при спорадической форме ОНЭ [9, 11, 21, 23].

В представленном нами случае прослеживается неполная пенетрантность выявленной мутации – у здорового родителя двое детей имели клинику ОНЭ. У старшего сибса ОНЭ имела рецидивирующее течение. Примечательно, что во время первого эпизода ребенок восстановился практически без неврологического дефицита, за исключением глазодвигательных нарушений. После второго эпизода ОНЭ также отмечено быстрое восстановление двигательных нарушений до нормы с сохранением речевых расстройств. Худшая динамика отмечена у младшего ребенка, у которого спустя 5 месяцев после ОНЭ сохраняется нарушение функции передвижения. Ни в одном случае не наблюдалось ухудшения интеллектуальных функций.

В целом, по данным литературы, неврологические проявления ОНЭ включают в себя судороги, нарушение сознания и очаговый неврологический дефицит, появляющиеся на фоне лихорадки, вызванной инфекцией верхних дыхательных путей, гастроэнтерита и др. Также у пациентов с ОНЭ часто наблюдаются признаки синдрома системного воспалительного ответа: шок, полиорганная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [2, 24]. При проведении лабораторных исследований выявляется повышение аминотрансфераз без признаков гипераммониемии, повышение белка в цереброспинальной жидкости без плеоцитоза. При проведении нейровизуализационных методов исследования выявляются многоочаговые симметричные очаги поражения головного мозга. У всех пациентов с ОНЭ визуализируются очаги в области таламусов, реже – в области спинного мозга, мозжечка, ствола и других отделов головного мозга. Нейрорентгенологические проявления характеризуются динамическими изменениями, соответствующими патофизиологическим изменениям от отека до петехиальных кровоизлияний и последующего некроза [5, 25]. Для выявления поражений головного мозга на ранней стадии ОНЭ может быть проведено МРТ-исследование с контрастированием [14].

На сегодняшний день предложены следующие диагностические критерии ОНЭ [5, 25]:

- 1) острая энцефалопатия, которой предшествует инфекционная лихорадка, быстрое угнетение уровня сознания, судороги;
- 2) повышение белка в цереброспинальной жидкости без плеоцитоза;
- 3) симметричное поражение головного мозга с вовлечением таламусов, перивентрикулярного белого вещества, серого вещества, мозжечка, ствола головного мозга;
- 4) повышение уровня сывороточных аминотрансфераз без гипераммониемии;
- 5) исключение других похожих заболеваний.

Клинический дифференциальный диагноз проводится с синдромом токсического шока, гемолитико-уремическим синдромом, синдромом Рея, синдромом геморрагического шока и теплового удара. Рентгенологический (или патологоанатомический) дифференциальный диагноз проводится со следующими заболеваниями: синдром Ли, глутаровая ацидемия, метилмалоновая ацидурия, энцефалопатия Вернике, острый диссеминированный энцефаломиелит, острый геморрагический лейкоэнцефалит, артериальный или венозный инфаркт, тяжелая гипоксия или травматическое повреждение, токсическое поражение, а также некоторые другие заболевания, вызывающие симметричный двусторонний некроз базальных ганглиев (такие как осмотический миелинолиз, длительная гипотензия, болезнь Канавана), метилмалоновая

ацидемия, болезнь Вильсона, ювенильная болезнь Гентингтона, стриатонигральная дегенерация и болезнь Галлервордена – Шпатца).

В представленном нами наблюдении описаны типичные клинические проявления ОНЭ, что позволило верно установить диагноз и в последующем провести генетическое дообследование. Необычным является факт одновременного развития ОНЭ у обоих сибсов (с разницей в один день). Выявленные РС-вирус и коронавирус человека 229Е у старшего пациента, вероятно, и явились триггером заболевания.

На данный момент не разработано единых рекомендаций по лечению ОНЭ. Учитывая патогенез развития заболевания, предлагается использование глюкокортикоидов, иммуноглобулинов и плазмафереза [2]. Главная роль отводится глюкокортикостероидам (ГКС). Так, в одном из исследований, проведенных Okumura A., Mizuguchi M. и другими, было показано, что раннее использование стероидов (в течение 24 часов после дебюта заболевания) у детей с ОНЭ определяло лучший исход [26].

Прогноз ОНЭ варьирует от полного выздоровления до летального исхода. Раннее установление диагноза и своевременное начатое лечение в виде применения высоких доз кортикостероидов снижают вероятность летального исхода и уровень неврологического дефицита после выздоровления. Учитывая наличие семейных форм ОНЭ, следует более настороженно относиться к течению инфекционных заболеваний у сиблингов, один из которых перенес эпизод ОНЭ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес представленного нами случая заключается в одновременном развитии ОНЭ у двух сибсов при здоровых родителях. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности применения кортикостероидов и иммуноглобулина в острый период болезни, мы применяли оба лекарственных средства. В краткосрочном катамнестическом наблюдении наши пациенты демонстрировали отсутствие когнитивных нарушений и полное восстановление двигательных функций у одного из них. Накопление подобных данных в перспективе позволит проанализировать значительное число клинических случаев и сделать выводы об эффективности данной терапии.

Также требует дополнительного изучения роль сопутствующих выявленных мутаций у одного из сибсов, сопряженных с иммунодефицитом и оптической нейропатией Лебера, в реализации клинических проявлений мутации с неполной пенетрантностью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gorelik E., Skripchenko N., Ivanova M. Acute necrotizing encephalopathy: Clinical observations in small infants. *Infekcionnye bolezni*. 2016;14:65–70. doi: 10.20953/1729-9225-2016-2-65-70. (in Russian)
2. Wu X., Wu W., Pan W. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. *Mediators Inflamm*. 2015;2015(1):1–10. doi: 10.1155/2015/792578
3. Kato H., Hasegawa H., Iijima M. Brain magnetic resonance imaging of an adult case of acute necrotizing encephalopathy. *Journal of Neurology*. 2007;254(8):1135–1137. doi: 10.1007/s00415-006-0476-5
4. Fasano A., Natoli G.F., Cianfoni A. Acute necrotizing encephalopathy: a relapsing case in a European adult. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(2):227–228. doi: 10.1136/jnnp.2007.127670
5. Mizuguchi M., Abe J., Mikkaichi K. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;58(5):555–561. doi: 10.1136/jnnp.58.5.555



6. Aksoy E., Öztoprak Ü., Çelik H. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a single-center experience. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):706–715. doi: 10.3906/sag-2102-47
7. Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70(9):311–322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179. (in Spanish)
8. Aydin H., Ozgul E., Agildere A.M. Acute necrotizing encephalopathy secondary to diphtheria, tetanus toxoid and whole-cell pertussis vaccination: diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy findings. *Pediatric Radiology.* 2010;40(7):1281–1284. doi: 10.1007/s00247-009-1498-9
9. Neilson D.E., Adams M.D., Orr C.M. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet.* 2009;84(1):44–51. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.009
10. Lee Y.J., Hwang S.K., Lee S.M. Familial acute necrotizing encephalopathy with RANBP2 mutation: The first report in Northeast Asia. *Brain Dev.* 2017;39(7):625–628. doi: 10.1016/j.braindev.2017.02.005
11. Singh R.R. RANBP2 mutation and acute necrotizing encephalopathy: 2 cases and a literature review of the expanding clinico-radiological phenotype. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2015;19(2):106–113. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.11.010
12. Neilson D.E. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(6):751–757. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283402bfe
13. Lowrey A.J., Cramblet W., Bentz G.L. Viral manipulation of the cellular sumoylation machinery. *Cell Commun Signal.* 2017;15(1):27. doi: 10.1186/s12964-017-0183-0
14. Yoshida T., Tamura T., Nagai Y. MRI gadolinium enhancement precedes neuroradiological findings in acute necrotizing encephalopathy. *Brain and Development.* 2013;35(10):921–924. doi: 10.1016/j.braindev.2012.11.011
15. Kansagra S.M., Gallentine W.B. Cytokine storm of acute necrotizing encephalopathy. *Pediatric Neurology.* 2011;45(6):400–402. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.007
16. Akiyoshi K., Hamada Y., Yamada H. Acute necrotizing encephalopathy associated with hemophagocytic syndrome. *Pediatric Neurology.* 2006;34(4):315–318. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.030
17. Subo T., Sato K., Kobayashi D. A case of HHV-6 associated acute necrotizing encephalopathy with increase of CD56bright NK cells. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2006;38(11–12):1122–1125. doi: 10.1080/00365540600740520
18. Ichijima T., Endo M., Kaneko S., Isumi H. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatrics International.* 2003;45(6):734–736. doi: 10.1111/j.1442-200x.2003.01822.x
19. Kumakura A., Iida C., Saito M., Mizuguchi M. Pandemic influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy without neurologic sequelae. *Pediatric Neurology.* 2011;45(5):344–346. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.004
20. Chew H.B., Ngu L.H. RANBP2 susceptibility to infection-induced encephalopathy: Clinico-radiologic and molecular description in a Malaysian family. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;24:100627. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100627
21. Neilson D. Susceptibility to Infection-Induced Acute Encephalopathy 3 – RETIRED CHAPTER, FOR HISTORICAL REFERENCE ONLY. 2014 Dec 4. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
22. Nishimura N., Higuchi Y., Kimura N. Familial acute necrotizing encephalopathy without RANBP2 mutation: Poor outcome. *Pediatr Int.* 2016;58:1215–1218. doi: 10.1111/ped.13119
23. Lönnqvist T., Isohanni P., Valanne L. Dominant encephalopathy mimicking mitochondrial disease. *Neurology.* 2011;76(1):101–103. doi: 10.1212/WNL.0b013e318203e908
24. Seo H.E., Hwang S.K., Choe B.H. Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *Journal of Korean Medical Science.* 2010;25(3):449–453. doi: 10.3346/jkms.2010.25.3.449
25. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain and Development.* 1997;19(2):81–92. doi: 10.1016/s0387-7604(96)00063-0
26. Okumura A., Mizuguchi M., Kidokoro H. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev.* 2009;31(3):221–227. doi: 10.1016/j.braindev