

Миронов М.Б.<sup>1,2</sup>, Бобылова М.Ю.<sup>3</sup>, Бурд С.Г.<sup>2,4</sup>, Красильщикова Т.М.<sup>5</sup>, Гунченко М.М.<sup>2</sup>, Саржина М.Н.<sup>2</sup>, Батышева Т.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия; <sup>2</sup>Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; <sup>3</sup>Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва, Россия; <sup>4</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета и <sup>5</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>1</sup>125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91; <sup>2</sup>119602 Москва, Мичуринский проспект, 74; <sup>3</sup>119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9; <sup>4,5</sup>117997 Москва, ул. Островитянова, 1

## Клинический случай эпилепсии у пациентки с двойной мутацией в генах *SCN2A* и *PCDH19*

Представлено описание пациентки 6 лет с эпилепсией, обусловленной мутациями в генах *SCN2A* и *PCDH19*, клинически проявляющейся эпилептическими приступами, фармакорезистентным течением эпилепсии, вторичной микроцефалией, задержкой психоречевого развития и аутизмом. Проведен обзор литературы, касающийся обеих мутаций. Публикаций на тему сочетания двух мутаций эпилептических энцефалопатий *SCN2A* и *PCDH19* у одной пациентки в мировой литературе не обнаружено.

**Ключевые слова:** генетические эпилептические энцефалопатии у детей; эпилепсия; видео-электроэнцефалографический мониторинг; частые и тяжелые эпилептические приступы; межприступная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме; выраженная задержка развития с аутистическим поведением.

**Контакты:** Михаил Борисович Миронов; [mironovmb@mail.ru](mailto:mironovmb@mail.ru)

**Для ссылки:** Миронов МБ, Бобылова МЮ, Бурд СГ и др. Клинический случай эпилепсии у пациентки с двойной мутацией в генах *SCN2A* и *PCDH19*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):74–77.

### *A clinical case of epilepsy in a female patient with double mutations in the SCN2A and PCDH19 genes*

Mironov M.B.<sup>1,2</sup>, Bobylova M.Yu.<sup>3</sup>, Burd S.G.<sup>2,4</sup>, Krasilshchikova T.M.<sup>5</sup>, Gunchenko M.M.<sup>2</sup>, Sarzhina M.N.<sup>2</sup>, Batysheva T.T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Physiology and Functional Diagnosis, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Saint Luke Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>5</sup>Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 123371; <sup>2</sup>74, Michurinsky Prospect, Moscow 119602; <sup>3</sup>9, Academician Anokhin St., Moscow 119579; <sup>4,5</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The paper describes a 6-year-old female patient with epilepsy caused by mutations in the *SCN2A* and *PCDH19* genes, which clinically appears as epileptic seizures, drug-resistant epilepsy, secondary microcephaly, mental retardation, and autism. It reviews the literature regarding both mutations. World literature lacks publications on a combination of two *SCN2A* and *PCDH19* mutations in one female patient with epileptic encephalopathies.

**Keywords:** genetic epileptic encephalopathies in children; epilepsy; video EEG monitoring; frequent and severe epileptic seizures; interictal epileptiform EEG activity; obvious growth retardation with autistic behavior.

**Contact:** Mikhail Borisovich Mironov; [mironovmb@mail.ru](mailto:mironovmb@mail.ru)

**For reference:** Mironov MB, Bobylova MYu, Burd SG, et al. Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):74–77.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-74-77>

Исследования последних лет в области генетики эпилепсий доказали важную роль мутаций в генах нейрональных ионных каналов в патогенезе моногенных эпилепсий. Эпилепсии, ассоциированные с мутацией одного или нескольких генов, нередки в детском возрасте. Важным их отличием является сочетание с нарушениями поведения и ин-

теллекта. Указанные нарушения не только возникают вследствие длительного воздействия эпилептиформной активности на развивающийся мозг (как это постулировалось ранее), но и являются прямым следствием мутации, которая, с одной стороны, вызывает эпилептогенез, а с другой — нарушает процессы мышления и психического развития [1].

До недавнего времени наибольшее число публикаций представляли собой описания случаев новой мутации. По мере накопления базы данных генетических мутаций стало ясно, что одна и та же мутация может вызывать развитие разной клинической картины, а совершенно различные генетические мутации иногда проявляются одинаковым фенотипом эпилептической энцефалопатии [2].

По-видимому, данные формы эпилепсии не вызываются мутацией одного гена, повышающего возбудимость нейронов, а связаны с влиянием других генов на основную мутацию. Поэтому в настоящее время актуальны описания клинической картины при выявленной мутации и поиск генов-модификаторов [3, 4].

По данным J. Patel и S. Mercimek-Mahmutoglu [5], среди 110 пациентов с резистентной эпилепсией, задержкой моторного и психического развития генетические причины выявлены в 28% случаев. Болезни обмена (дефицит пиридоксина, болезнь Менкеса, GLUT-1 и др.) составили 7% случаев, генетические синдромы, выявленные при проведении сравнительной геномной гибридизации (SCN1A, SCN2A, SCN8A, KCNQ2, STXBP1, PCDH19, SLC9A6), — 21%. Болезни обмена, поддающиеся лечению, имели 4,5% пациентов.

Мы представляем клинический случай, когда у пациентки с эпилептической энцефалопатией обнаружены мутации двух генов.

**Пациентка В., 6 лет.** Диагноз: генетическая патология, обусловленная мутациями в генах SCN2A и PCDH19. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия. Вторичная микроцефалия. Задержка психоречевого развития. Аутизм.

Родители девочки обратились с жалобами на повторяющиеся эпилептические приступы, задержку психоречевого развития, своеобразие поведения.

Анамнез: девочка от молодых здоровых родителей (матери — 31 год, отца — 33 года). Беременность протекала без осложнений. Роды первые, на 41-й неделе. При рождении масса тела 3750, рост 53 см, окружность головы 35 см, оценка по шкале Апгар 9 баллов. Родилась с двойным тугим обвитием пуповиной. Из роддома выписана на 4-е сутки. На грудном вскармливании до 4 мес. С рождения была беспокойной, отмечались срыгивания, колики. Моторное развитие происходило с задержкой: начала поворачиваться в 4 мес, села в 8 мес, начала ходить в 1 год 4 мес. Психическое и предречевое развитие до 1 года соответствовало нормативам: обращенная улыбка появилась в 2 мес, живо интересовалась окружающими игрушками и реагировала на звуки. Лепет появился в 6 мес, к 10 мес го-

ворила около 10 лепетных слов (мама, папа, баба и т. д.). Вскоре после 1 года пропали слова, затем снизился и постепенно исчез интерес к окружающему, появилась негативная реакция на контакт. Отмечен регресс психоречевого развития. Навыки опрятности не сформированы до настоящего времени. С 2 лет отмечаются стереотипии (хлопанье в ладоши, потряхивание кистями и пр.). Ест протертую пищу, жует и глотает сладости, от остальной твердой пищи отказывается. Игрушками не интересуется. Произвольная деятельность не сформирована. Облизывает предметы, затем бросает их. Внимание полевое. Контакт нарушен. Ходит по кругу — «манежный бег».

В 1 год 10 мес произошел первый вторично-генерализованный тонико-клонический приступ (ВГТКП) во сне, который клинически проявлялся заведением глаз вправо, напряжением конечностей, запрокидыванием головы и мочеиспусканием. Приступ длился 4–5 мин. Девочка была госпитализована по скорой медицинской помощи, в стационаре такой же приступ повторился. В постприступный период в течение двух дней отмечалась мышечная слабость, не могла стоять. Далее билатеральные тонико-клонические приступы стали повторяться с интервалом 2 нед, сериями (3–4 приступа в серию; каждый из них по 2 мин). Позже подобные серии приступов стали возникать каждые 2–3 дня. После указанных пароксизмов отмечалось повышение температуры без катаральных явлений.

Постприступное состояние характеризовалось общей слабостью, вялостью без признаков парезов, девочка не ходила, отказывалась от пищи, кроме молочных продуктов, избегала контакта с людьми, много плакала («как будто у нее что-то болит»). После каждого приступа отмечался регресс психомоторного развития («утрачивает то, чему только что научилась»), нарушалась походка.

В настоящее время приступы полностью не купированы (медикаментозный анамнез представлен в таблице), но сохраняются лишь 1 раз в месяц, во время сна, с 6.30 до 7.30 утра. В начале приступа отмечается ритмичное шумное дыхание, при этом глаза широко раскрыты, наблюдается подергивание правого угла рта. Далее возникают билатеральные тонико-клонические судороги. Приступ завершается мелкоамплитудным тремором в руках и ногах. После приступа девочка просыпается, затем быстро засыпает, при этом в начале сна появляется чмоканье. Окончательно пробуждается сама через 1,5–2 ч, в удовлетворительном состоянии, с нормальной температурой тела.

### Принимаемые пациенткой В. лекарственные средства

Возраст	Терапия	Эффект
1 год 10 мес	Вальпроат	Без эффекта
2 года	Вальпроат + топирамат	Без эффекта
3 года	Леветирацетам в растворе	Снижение частоты приступов
4 года	Леветирацетам в растворе + карбамазепин	Возобновились ночные ВГСП
Настоящее время	Леветирацетам 500 мг утром — 750 мг вечером (1250 мг/сут) Карбамазепин ретардированной формы 200 мг утром — 200 мг вечером (400 мг/сут) Вальпроевая кислота пролонгированного действия 300 мг утром — 300 мг вечером (600 мг/сут)	Дальнейшее снижение частоты приступов. ВГСП во сне, 1 раз в 1,5–2 мес

**Примечание.** ВГСП — вторично-генерализованные судорожные приступы.

В связи с задержкой развития получает курсы массажа и лечебной физкультуры 3 раза в год и регулярно занимается с логопедом-дефектологом.

В связи с резистентным течением эпилепсии и выраженным когнитивным дефицитом девочка обследована в Германии.

В сознании. Активна. Ходит по кругу. Контакт отсутствует. Речь не сформирована. Выраженных стигм дизэмбриогенеза не наблюдается. Соматический статус в норме. Объем движений в суставах не нарушен. Масса тела 23 кг. Рост 116 см. Окружность головы 49 см. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Видео-электроэнцефалографический мониторинг (Россия): замедление основной активности; единичные региональные спайки, комплексы острая волна — медленная волна в правой теменно-височной и левой лобно-теменной области во сне.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (Германия): внутренние и наружные полости нормальных размеров. Признаков нарушения ликвороциркуляции нет. Миелинизация соответствует возрасту. Кортикальная пластинка не утолщена. Серо-белая демаркация лучше выражена слева. Правая латеральная затылочно-теменная извилина справа — 5 см, слева — 3,8 см. Задержка миелинизации в правой височно-базальной области по типу фокальной кортикальной дисплазии I-го типа.

Консультация нейрохирурга (Германия): выявленные изменения на МРТ не коррелируют с данными электроэнцефалографии (ЭЭГ). Оперативного лечения эпилепсии не требуется.

Генетические исследования (Германия): проведены сравнительная геномная гибридизация и микроматричный анализ. Выявлены мутации в двух генах:

1) *SCN2A* (с.5512C>T; р.Q1838X) гетерозиготная. Наследование аутосомно-доминантное. Данная мутация ранее не описана в литературе. Результатом мутации является усечение протеина *SCN2A*;

2) *PCDH19* (с.1294A>G; р.M432V), гетерозиготная. Наследование X-сцепленное доминантное.

**Обсуждение.** Ген *SCN2A*, расположенный в локусе 2q24.3, кодирует альфа-субъединицу нейрональных каналов 2-го типа. Мутации *SCN2A* вызывают несколько совершенно различных заболеваний.

Первое из них — доброкачественная семейная эпилепсия младенчества 3-го типа (OMIM 607745), при которой отмечаются фокальные афебрильные приступы и нарушения дыхания [6].

Второе заболевание — эпилептическая энцефалопатия 11-го типа (OMIM 613721), которая сопровождается задержкой психоречевого развития и частыми тонико-клоническими судорогами, нередко фебрильными. I. Ogiwara и соавт. [7] описали случай гетерозиготной мутации *SCN2A*, *GLU1211LYS*, у 22-летней женщины с тяжелой умственной отсталостью. Эпилепсия у нее дебютировала в возрасте 11 мес с инфантильных спазмов. С 2 до 3 лет отмечались резистентные ВГТКП и фебрильные приступы. После эпилептического статуса, перенесенного в возрасте 17 лет, у пациентки сформировался тетрапарез. Тому же коллективу авторов принадлежит описание пациентки с тоническими и тонико-клоническими приступами, дебютировавшими в 1 мес, эпилептическим статусом, с выраженной супрессией на ЭЭГ и иктальными вспышками эпилептиформной активности, гипонатриемией, мегалэнцефалией. Приступы купированы лидокаином. Смерть наступила в 7 лет 8 мес, спонтанно, без явных причин.

Мутация *SCN2A*, ILE1473MET, описана К. Kamiya и соавт. [8] у пациентки 29 лет с резистентной формой эпилепсии с фокальными приступами, которые дебютировали в 1 год 7 мес. Все приступы были афебрильными. В дошкольном возрасте у пациентки сформировался аутизм с гипердинамическим поведением. На ЭЭГ в раннем возрасте регистрировалось замедление основной активности, а после 3 лет появилась и стала нарастать пик-волновая активность. Тонико-клонические и атонические приступы персистировали в течение всего детского возраста, не поддаваясь противозепилептической терапии. Двигательных нарушений у пациентки нет. Отмечается грубый когнитивный дефицит. МРТ головного мозга выявила умеренную корково-подкорковую атрофию.

Мягкое течение эпилептической энцефалопатии 11-го типа, вызванного мутацией *SCN2A*, ala263val, описано у мальчика 11 лет Y. Liao и соавт. [9]. Клиническая картина характеризовалась гипомоторными, фокальными и генерализованными тонико-клоническими приступами, которые дебютировали в неонатальном периоде и продолжались до 1 года 3 мес. После купирования приступов появились эпизоды атаксии, нечеткости речи, миоклонических вздрагиваний, оканчивающихся головной болью, рвотой, одышкой. Между эпизодами отмечалась моторная неловкость без атаксии, противоэпилептические средства в различных комбинациях — без эффекта. Приступы купированы ацетазоламидом. На МРТ в 5 лет — атрофия мозжечка.

И третье заболевание, которое сопряжено с мутацией в гене *SCN2A*, — расстройство аутистического спектра без эпилепсии [10, 11].

Мутации в генах *SCN1A* и *SCN2A* отвечают за несколько типов эпилепсии у человека. Различная клиническая картина у разных членов семьи с одной мутацией предполагает высокую степень генетического взаимодействия, т. е. влияния других генов индивидуума на степень и выраженность симптомов. Поэтому, обнаружив мутацию в данных генах, рекомендуется не останавливаться на диагностическом поиске, а продолжить поиск в других генах, где можно обнаружить гены-модификаторы. Следовательно, при фенотипе синдрома Драве желательно не сдавать анализ на ген *SCN1A*, а проводить сравнительную геномную гибридизацию или микроматричный анализ [12].

Мутация гена *PCDH19* вызывает развитие эпилептической энцефалопатии 9-го типа (OMIM 300088), которая называется «эпилепсия и умственная отсталость у женщин» (латинская аббревиатура EFMR). Ген расположен в локусе Xq22.1 L.M. Dibbens и соавт. [13] обнаружили, что ген *PCDH19* экспрессируется в развивающейся нервной системе плода, особенно в гиппокампах и коре, и не экспрессируется в белом веществе. Продукт гена — белок протокадгерин-19, в большом количестве представленный в развивающемся мозге. Протокадгерин-19 участвует в процессах клеточной адгезии и играет важную роль в синаптогенезе и нейрональной миграции.

Фенотипически эпилептическая энцефалопатия 9-го типа напоминает синдром Драве, характеризуется различной степенью интеллектуальных нарушений и эпилепсией. Это X-сцепленное заболевание с разной степенью пенетрантности. Мутации в гене *PCDH19*, главным образом, возникают *de novo*. А наследственные случаи имеют уникальный паттерн наследования: девочки с гетерозиготной мутацией

болеют, а гомозиготные мальчики не болеют, но являются носителями. По современным данным, *PCDH19*-ассоциированные эпилептические энцефалопатии раннего младенчества составляют 16% (у женщин – 25%) при *SCN1A*-негативных случаях синдрома Драве. Таким образом, по частоте *PCDH19*-ассоциированные эпилептические энцефалопатии уступают лишь *SCN1A*-ассоциированным [14].

С. Depienne и соавт. [15] описали 28 мальчиков со сходной клинической картиной, у которых выявлен соматический мозаицизм делеции гена *PCDH19*. Авторы подчеркивают, что у лиц, имеющих мутантный ген в гомозиготном состоянии, болезнь не встречается. Следовательно, для реализации клинической картины нужно взаимодействие *PCDH19* с другим геном, который пока не выявлен. В настоящее время база данных OMIM содержит несколько мута-

ций гена, клиническая картина во всех случаях включает эпилепсию с дебютом до 1 года и умственную отсталость с поведенческими нарушениями (аутизм и гиперактивность).

У пациенток с мутациями в гене *PCDH19* выявлен широкий спектр клинических проявлений: дебют эпилепсии после 1 года, фебрильные судороги, фокальные и генерализованные приступы, спорадические и семейные случаи [16].

Когнитивные нарушения у пациенток с мутацией *de novo* в гене *PCDH19* и ранним дебютом эпилепсии включают: снижение интеллекта от средней до тяжелой степени, нарушения поведения (агрессивность, депрессивное настроение, психотические эпизоды). Из 11 пациенток у 6 отмечалась негрубая задержка психоречевого развития, а у 5 – умственная отсталость и аутизм. Для всех девочек характерны задержка экспрессивной речи и бедный словарный запас [17].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Striano P, de Jonghe P, Zara F. Genetic epileptic encephalopathies: is all written into the DNA? *Epilepsia*. 2013 Nov;54 Suppl 8:22-6. doi: 10.1111/epi.12419
2. Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol*. 2012 Jan;46(1):24-31. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.003
3. Berkovic SF. Genetics of epilepsy in clinical practice. *Epilepsy Curr*. 2015 Jul-Aug;15(4):192-6. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.192
4. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):304-16. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1. Epub 2015 Nov 17.
5. Patel J, Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic encephalopathy in childhood: A stepwise approach for identification of underlying genetic causes. *Indian J Pediatr*. 2016 Oct;83(10):1164-74. doi: 10.1007/s12098-015-1979-9. Review. PMID: 2682154.
6. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*. 2004;55:550-7. doi: 10.1002/ana.20029
7. Ogiwara I, Ito K, Sawaiishi Y, et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alpha-II gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology*. 2009;73:1046-53. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b9cebc
8. Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, et al. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci*. 2004;24:2690-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3089-03.2004
9. Liao Y, Deprez L, Maljevic S, et al. Molecular correlates of age-dependent seizures in an inherited neonatal-infantile epilepsy. *Brain*. 2010;133:1403-14. doi: 10.1093/brain/awq057
10. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485:237-41. doi: 10.1038/nature10945
11. Tavassoli T, Kolevzon A, Wang AT, et al. De novo SCN2A splice site mutation in a boy with autism spectrum disorder. *BMC Med Genet*. 2014;15:35. doi: 10.1186/1471-2350-15-35
12. Bergren SK, Chen S, Galecki A, Kearney JA. Genetic modifiers affecting severity of epilepsy caused by mutation of sodium channel SCN2A. *Mammalian Genome*. 2005;16(9):683-90. doi: 10.1007/s00335-005-0049-4
13. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*. 2008;40:776-81. doi: 10.1038/ng.149
14. Duszyc K, Terczynska I, Hoffman-Zacharska D. Epilepsy and mental retardation restricted to females: X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance. *J Appl Genet*. 2015;56(1):49-56. doi: 10.1007/s13353-014-0243-8
15. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009 Feb;5(2):e1000381. doi: 10.1371/journal.pgen.1000381
16. Gagliardi M, Annesi G, Sesta M, et al. *PCDH19* mutations in female patients from Southern Italy. *Seizure*. 2015 Jan;24:118-20. doi: 10.1016/j.seizure.2014.08.010
17. Cappelletti S, Specchio N, Moavero R, et al. Cognitive development in females with *PCDH19* gene-related epilepsy. *Epilepsy Behavior*. 2015;42:36-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.10.019

Поступила 26.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.