

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.831-009.24-056.7-07-08-053.66
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.7

ГЕНЕТИЧНІ ЕПІЛЕПТИЧНІ
ТА РОЗВИТКОВІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ
РАНЬОГО ВІКУ: ВІД СИМПТОМІВ
ДО ДІАГНОЗУ

*Л.Г.Кирилова, О.О.Юзва,
О.О.Мірошников, Н.Ю.Бондаренко,
О.В.Берегела*

SI «О.М. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Pediatric Neurologist of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)

Резюме

Вступ. Проблема ранньої діагностики орфанних (рідкісних або раритетних) захворювань є актуальною для більшості країн світу. Викликом для медицини є попередження нових випадків орфанних захворювань шляхом медико-генетичного консультування на етапі планування сім'ї. Відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» займається проблемою орфанних захворювань з 2012 року і має значний досвід їх діагностики та лікування у дітей.

Мета роботи: розробити алгоритм генетичної діагностики епілептичних та розвиткових енцефалопатій дітей із затримкою розвитку та стигмами дизембріогенезу на основі сучасних даних щодо застосування та інтерпретації методів генетичного дослідження. Навести приклад складності інтерпретації отриманих результатів та алгоритмів ранньої діагностики пацієнтів та важливість проведення медико-генетичного консультування на етапах планування сім'ї.

Матеріал та методи дослідження: загально-клінічний огляд та дослідження неврологічного статусу, відео-ЕЕГ моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансна томографія головного мозку (3,0T), повноекзомне секвенування (WES).

Результати дослідження. У статті представлено алгоритм генетичної діагностики орфанних захворювань у дітей, що супроводжуються епілептичними енцефалопатіями, затримкою розвитку та синдромом дисморфізму. Наведено приклад клінічного випадку хлопчика із загальною затримкою розвитку та атонічними епілептичними припадками. При проведенні ЕЕГ-моніторингу нічного сну було виявлено епілептиформну активність у стадії повільного сну, що локалізувалася у центрально-тім'яній та лівій скроневій ділянках у вигляді доброякісних епілептиформних патернів дитинства.

При проведенні повноекзомного секвенування виявлено варіант нуклеотидної послідовності c.5887C>T (p.Arg1963Cys), у гені SON (англ. SON DNA binding protein) в гетерозиготному стані, який призводить до заміни аргініну на цистеїн. Мутації в гені SON в гетерозиготному стані описані у пацієнтів із синдромом Чжу-Токіта-Такенучі-Кім (OMIM: 617140) раніше були представлені у базі даних ClinVar як варіант невизначеного значення (VUS – variant of uncertain significance).

Висновки: Важливо, щоб спеціаліст у галузі педіатрії був обізнаний стосовно виявлення орфанних захворювань. Генетичні дослідження доступні і відкривають нові можливості діагностики, але потребують фахової клінічної лікарської інтерпретації. Після отримання результатів важливим є співставлення отриманих даних і клінічних ознак описаного синдрому. Тільки при відповідності клінічних проявів та результатів генетичного дослідження (наприклад, VUS) ми можемо стверджувати, що саме дана мутація є етіологічним фактором захворювання. У нашому випадку клінічні ознаки співпадали з даними, описаними авторами у 2015 році щодо першого випадку синдрому Чжу-Токіта-Такенучі-Кім, - таким чином, проведене генетичне дослідження допомогло верифікувати остаточний діагноз. Медико-генетичне консультування родин дозволяє проводити профілактику поширення орфанних захворювань в популяції.

Ключові слова: синдром Чжу-Токіта-Такенучі-Кім; розлад аутистичного спектру; епілепсія; повноекзомне секвенування; медико-генетичне консультування; планування сім'ї.

Вступ

Охорона материнства і дитинства є однією з глобальних проблем, якими має перейматися людство заради власного виживання на планеті. У збереженні здоров'я населення важлива роль відводиться медико-генетичному консультуванню, яке має проводитися на етапі планування вагітності в усіх випадках, коли у родині вже є дитина із затримкою або порушенням розвитку. Однак, однією з умов його проведення є чітко встановлений нозологічний діагноз у дитини, що має порушення розвитку або інший неврологічний розлад.

Затримка розвитку дитини – це загальна скарга більшості батьків, що звертаються на консультацію до невролога. У практичній діяльності спеціалісти розрізняють затримку психомоторного розвитку, стато-кінетичного та домовленнєвого або мовленнєвого розвитку.

Етіологія затримки розвитку з порушеннями інтелектуального дозрівання у дітей є неоднорідною. У деяких випадках затримка розвитку є єдиною клінічною ознакою, тоді як в інших належить до спектру симптомів певного синдрому. Важливо диференціювати затримку та регрес, причиною якого часто є епілептичні та епілептиформні енцефалопатії (ЕЕ).

ЕЕ являють собою особливо тяжкі форми епілепсії, що припадають саме на дитячий вік. Особливістю даного патологічного стану є наявність невинної епілептичної активності, що призводить до розвитку значних когнітивних і поведінкових порушень. Наявність безперервної епілептиформної активності кори головного мозку перевищує очікувані лише від основної патології мозку (напр., мальформації кори) клінічні про-

яви, що з часом можуть призводити до прогресуючої мозкової дисфункції [1] У більшості випадків ЕЕ можуть бути причиною не тільки регресу соціальних і комунікативних навичок, але й призводити до обмеженої і повторюваної поведінки, а також, інших симптомів розладу аутистичного спектру (РАС) [2,3].

Когортні дослідження, проведені у США, показали, що показник захворюваності на ЕЕ та інші форми епілепсії є найвищим у дитячому віці до 5 років (> 60/100,000). Зокрема, деякі популяційні дослідження показали набагато вищий рівень захворюваності у дітей до 5 років, ніж у старших дітей (82,1-118 проти 46/100,000 дітей). Останні проспективні популяційні дослідження виявили захворюваність на рівні 195/100000 серед немовлят, народжених живими, що є вищим, ніж у дослідженнях попередніх років у розвинутих країнах світу [4-6].

Перебіг ЕЕ може носити статичний або прогресуючий характер. З часом при ЕЕ можуть регресувати як окремі когнітивні або мовні функції дитини, так і розвиток в цілому, що спричиняє виникнення РАС. У дітей можуть бути відмічені як епілептичні припадки, так і власно міжіктальна епілептиформна активність мозку, що проявляється змінами на електроенцефалограмі при ЕЕ без судомних нападів, що відповідно може погіршувати когнітивні функції та поведінку дитини. Ці порушення можуть значно варіювати за тяжкістю та виникати у будь-якому віці. Своєчасне лікування припадків та патологічних змін, виявлених за допомогою ЕЕГ, може не тільки зменшити частоту припадків, але й покращити когнітивний, комунікативний, мовний та поведінковий розвиток дитини [7-9].

Етіологічний фактор розвитку ЕЕ у дітей є гетерогенним та включає кілька причин, зокрема генетичні, інфекційні та метаболічні. Згідно літературних даних, виділяють моногенні форми епілепсії, обумовлені мутацією в одному гені та полігенні форми, як результат мутацій в декількох генах.

Генетичні причини епілепсії поділяють на дві категорії: 1) гени та локуси, пов'язані з первинною епілепсією; 2) гени, пов'язані з неврологічними розладами, при яких епілепсія може бути однією з ознак. Особливо важко встановити вірний діагноз, коли затримка розвитку є однією з ознак орфанного захворювання. Через те, що вони рідко зустрічаються в популяції, пацієнти відвідують не одного спеціаліста до постановки правильного діагнозу, при тому, що у 40% випадків рідкісне захворювання діагностується невірно як мінімум, один раз. Було виявлено, що в середньому, від перших симптомів орфанного захворювання до встановлення точного діагнозу проходить біля 4,8 років [10]. Хоча термін «орфанні захворювання» вперше був введений в медичну номенклатуру в 1983 році, на сьогодні вже відомо близько 8000 даних нозологій [11]. Біля 80% рідкісних захворювань є генетично обумовленими і більшість з них мають прогресивний перебіг та суттєво погіршують якість життя дитини [12]. Майже 75% орфанних хвороб проявляються в ранньому дитячому віці і у 30% випадків діти помирають до 5-ти річного віку [13,14].

Впровадження в клінічну практику такого генетичного дослідження, як секвенування наступного

покоління (NGS – next generation sequencing), що дозволяє проводити аналіз геному, зробило певний прорив у діагностиці орфанних генетичних, у тому числі, ЕЕ. За останні роки було виявлено ряд моногенних синдромів, що проявляються епілептичними та розвитковими енцефалопатіями. Зокрема до генів, мутації в яких пов'язані з розвитком епілептичних та розвиткових енцефалопатій, відносяться ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1 та SPTAN1 та багато інших [15,16].

Складність інтерпретації результатів генетичного дослідження ілюструє клінічний випадок діагностики синдрому Чжу-Токіта-Такенучі-Кім у хлопчика із затримкою психо-мовного розвитку та епілептичними нападами, які не були своєчасно діагностовані.

У даній статті ми пропонуємо розглянути клінічний випадок мутації *de novo* гену SON (англ. SON DNA binding protein) у дитини, яка впродовж 3-х років проходила лікування з діагнозом ЕЕ та недиференційована мітохондріальна дисфункція з міопатичним синдромом. Даний випадок синдрому Чжу-Токіта-Такенучі-Кім вперше описаний в нашій країні і доводить певну складність процесу діагностики орфанних захворювань.

Клінічний випадок

Хлопчик Д., 3 р., проходив обстеження у відділенні психоневрології зі скаргами матері на порушення у дитини стато-кінетичного та психо-мовного розвитку, атонічні епілептичні припадки (падіння).

З анамнезу відомо, що дитина народилася від II вагітності, яка перебігала без особливостей (I вагітність завершилася народженням здорової дитини жіночої статі). Пологи строкові шляхом кесарського розтину. Вага дитини при народженні 3350 г, довжина - 51 см, оцінка за шкалою Апгар 9/9 балів. До року хлопчик спостерігався з приводу псевдобульбарного синдрому. У немовлячому віці дитина не могла вживати рідку їжу – відмічалися поперхування, виливання рідини через ніс. Стато-кінетичний та психо-мовний розвиток проходив із затримкою. Хлопчик був прооперований з приводу двобічного крипторхізму у віці 9 міс. Голову утримував з 11 міс., сидів самостійно з 1 року 2 міс., самостійна хода - з 1 року 7 міс. Періодично отримувал курси відновного лікування. Дитина спостерігалася в медико-генетичному центрі м. Харків з приводу недиференційованої мітохондріальної міопатії. У 2019 році було проведено МРТ головного мозку – МР картина гетеротопії сірої речовини. У січні 2020 року було проведено електронейроміографію – ЕМГ ознак первинно-м'язового процесу, залучення мотонейронів спинного мозку, поточних денерваційних змін у м'язах не виявлено.

Соматичний статус: У дитини при огляді відмічався дефіцит маси тіла (вага 12 кг). Шкірні покриви чисті, слизова зіву рожева. Ознаки синдрому дисморфізму у вигляді макроцефалії, глибоко-посаджені очні яблука, нависання верхньої повіки, страбізм, відкриті ніздрі, піднятий ніс (рис.1). Серцеві тони звучні та ритмічні. Над легенями везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний. Фізіологічні відправлення не порушені.



Рисунок 1. Дитина з синдромом Чжу-Токіта-Такенучі-Кім (отримана згода батьків на публікацію фото)

Оцінка неврологічного статусу – дитина в свідомості, на огляд реагує спокійно, виконує окремі інструкції. Повторює окремі слова, однак спонтанна мова відсутня. Обвід голови - 48,5 см. Збіжна косина, більше справа. Тонус м'язів знижений D=S, переважно у нижніх кінцівках. Сухожилльні рефлекси з верхніх кінцівок викликаються D=S, живі. Колінні рефлекси не викликаються, D=S. Самостійна хода. Симптом Бабінського негативний D=S. Порушення чутливості відсутні. Менінгеальні симптоми відсутні.

При проведенні ЕЕГ-моніторингу було виявлено зміни біоритміки головного мозку у вигляді дифузного періодичного сповільнення основної активності. Епілептиформна активність реєструється уві сні в центрально-тім'яній та лівій скроневій ділянках. Комплекси гостра-повільна хвиля амплітудою до 150 мкВ та частотою 3-4 Гц, у вигляді доброякісних епілептиформних патернів дитинства (ДЕПД).

При МРТ дослідженні головного мозку субependимально до бічних шлуночків, білатерально більше зліва візуалізуються поодинокі ізоінтенсивні вогнища 0,5x0,4 см. Заключення: МРТ-ознаки гетеротопії сірої речовини головного мозку.

Дитині було проведено тандемну мас-спектрометрію амінокислот та ацилкарнітинів – за результатами аналізу порушення вмісту досліджених метаболітів в крові не виявлено.

При дослідженні методом секвенування наступного покоління (NGS) було виявлено мутацію c.5887C>T (p.Arg1963Cys) гену SON, що може бути пов'язаний з аутосомно-домінантним синдромом Чжу-Токіта-Такенучі-Кім. Даний варіант згідно бази даних генетичних варіантів ClinVar, характеризується як варіант невизначеного значення (VUS – variant of uncertain significance).

Після отримання такого результату перед клініцистом стоїть надзвичайно складне завдання – розглянути співставлення отриманого результату з клінічними ознаками описаного синдрому. Тільки при відповідності клінічних проявів та VUS ми можемо говорити, що дана мутація є етіологічним фактором захворювання. У нашому випадку клінічні ознаки у хлопчика співпадали з описаними проявами синдрому Чжу-Токіта-Такенучі-Кім.

Таким чином, проведені дослідження допомогло встановити остаточний діагноз: Генетично детермінована епілептична енцефалопатія з перивентрикулярною гетеротопією, мітохондріальною дисфункцією, міопатичним синдромом, вродженим крипторхізмом та затримкою психо-мовленнєвого розвитку, спричинена мутацією гену SON або синдром Чжу-Токіта-Такенучі-Кім.

Обговорення

Виявлення генів мутації, що призводять до розвитку ЕЕ та розладу аутистичного спектру, сприяло розширенню знань про причини розвитку даних розладів у дітей. Крім того, з появою таргетної («target» переклад з англ. – «ціль») терапії, нові методи лікування все частіше використовуються цілеспрямовано для лікування окремих генетично обумовлених форм ЕЕ та розладів нейророзвитку [14-17].

У відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» ми накопичили певний досвід обстеження дітей з розладами аутистичного спектру, в основі якого ЕЕ. З урахуванням даних світової літератури та результатів власних досліджень, нами було розроблено алгоритм генетичної діагностики у пацієнтів з ЕЕ та розладами аутистичного спектру.

Генетичні методи дозволяють у багатьох випадках своєчасно та точно діагностувати етіологію ЕЕ та РАС. Практично, це може допомогти оптимізувати час діагностичного пошуку для пацієнта та його родини, дати прогноз щодо подальшого перебігу захворювання, а також скорегувати тактику лікування.

Однак, перед генетичним тестуванням важливо провести необхідні лабораторні дослідження, такі як, біохімічні та метаболічні тести, ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну та нейровізуалізацію (МРТ головного мозку) [18]. Обов'язково слід провести консультацію з батьками, на якій обговорити показання, обмеження тестування та можливі наслідки отримання позитивного, негативного та неоднозначного результату (при виявленні варіантів невизначеного значення) [19,20].

Показаннями до генетичного тестування при ЕЕ з проявами РАС є:

- наявність негативного прогнозу для перебігу захворювання на основі клінічних даних та результатів ЕЕГ;
- резистентність епілептичних нападів до лікування без виявленої причини;
- підозра на вроджене порушення метаболізму.
- підозра на нейродегенеративне захворювання;
- підозра на нейро-шкірне захворювання (факотоз);
- наявність у дитини ознак генетичного синдрому, таких як затримка стато-кінетичного розвитку, інтелектуальна недостатність, множинні вроджені аномалії або дисморфічні риси обличчя;
- супутні неврологічні розлади (порушення тонусу, рухові розлади, порушення слуху або зору);
- аномальні розміри обводу голови (мікро- або макроцефалія);
- наявність випадків епілепсії у родині (не менше двох членів сім'ї першого ступеня спорідненості)
- ранні смерті дітей у сім'ї чи інших близьких членів родини, причина яких не була встановлена.

До сучасних методів генетичної діагностики відносяться:

1) дослідження каріотипу – використовується для діагностики хромосомних захворювань (наприклад, при множинних вадах розвитку, дисморфічних рисах обличчя);

2) хромосомний мікроматричний аналіз

(ХМА), також відомий як метод порівняльної геномної гібридизації (array comparative genomic hybridization (CGH)) використовується за наявності дисморфічних рис обличчя, супутньої соматичної патології, вадах розвитку;

3) секвенування нової генерації (next generation sequencing), яке може включати дослідження як окремих генів (наприклад, TSC1), так і панелі генів;

4) повне екзомне (WES) та повне геномне секвенування (WHS).

Дослідження каріотипу може бути корисним у випадку ЕЕ у поєднанні з дисморфічними рисами обличчя та ознаками уражень інших органів або систем, порушень зору або слуху. Каріотипування може допомогти виявити такі перебудови, як транслокації, анеуплоїдії або кільцеві хромосоми.

Метод хромосомного мікроматричного аналізу (СМА) рекомендовано проводити дітям з ЕЕ та інтелектуальною недостатністю у поєднанні з дисморфічними особливостями обличчя, природженими аномаліями. ХМА дозволяє виявити варіанти копій генів (copy number variants), але збалансовані перебудови, точкові мутації та дрібні екзонні делеції та дуплікації можуть бути пропущені. Діагностична цінність методу ХМА при ЕЕ від 5 до 16 %.

Моногенне тестування рекомендовано проводити при клінічних проявах конкретного моногенного синдрому, що супроводжується ЕЕ, наприклад, синдромі Драве або дефіциті транспортеру GLUT-1.

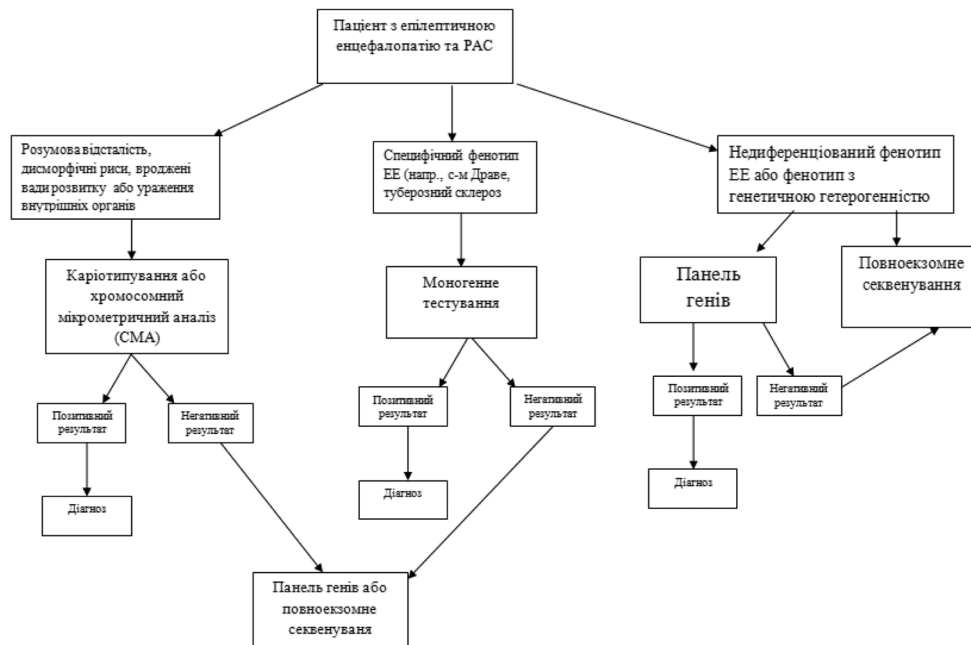


Рисунок 2. Алгоритм діагностики епілептичних ЕЕ та РАС

У випадку, якщо клінічна картина є недиференційованою та конкретну моногенну форму ЕЕ запідозрити неможливо, необхідно віддавати перевагу дослідженням панелі генів або повному екзомному секвенуванню. Панелі генів, що пропонуються комерційними лабораторіями, дозволяють обстежити сотні генів одночасно методом секвенування наступного покоління (next generation sequencing). Ефективність дослідження панелей генів при ЕЕ становить від 15 до 25%.

Однак, необхідно пам'ятати, що кількість ге-

нів, які містяться у панелі становить, зазвичай, лише близько 1% всього геному. Тому, дітям до 6 років з діагнозом ЕЕ та РАС рекомендовано до комплексного обстеження (ЕЕГ, ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магніто-резонансна томографія головного мозку) залучати проведення генетичного тестування методом NGS шляхом повного екзомного секвенування (whole exome sequences – WES). Ефективність WES (обстеження дитини та батьків) при ЕЕ становить від 20 до 40% (рис. 2).

При обстеженні дитини з ЕЕ та РАС у поєд-

нанні з розумовою відсталістю, вродженими вадами розвитку, дисморфічними рисами, а також, ураженнями внутрішніх органів рекомендовано починати генетичне обстеження з каріотипування або хромосомного мікрометричного аналізу. При специфічному фенотипі EE (наприклад, підозрі на туберозний склероз або синдром Драве) можливо проведення моногенного тестування. При недиференційованому фенотипі EE, необхідно проводити обстеження панелі генів або повноекзомне секвенування.

Метод повного екзомного секвенування (WES) є найбільш доступним та економічно вигідним на сьогоднішній день. Він дозволяє виявити успадковані або новоутворені (*de novo*) варіанти нуклеотидної послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції - до 10 п.н.), які можуть бути причиною розвитку EE з проявами PAC. Метод не призначений для оцінки рівня метилювання або виявлення мутацій в стані мозаїчності. У деяких випадках біоінформатичний аналіз даних дозволяє запідозрити наявність структурних перебудов (мікроделецій і мікродуплікацій). Однак, цей підхід не є рекомендованим методом аналізу варіацій числа копій генів (CNV) і виявлені перебудови підлягають обов'язковому підтвердженню референтним методом (хромосомний мікроматричний аналіз). Дрібні структурні порушення, однопатьківські дисомії і мозаїчні варіанти числа копій генів методом секвенування не виявляються; для цього повинен бути використаний валідований метод хромосомного мікроматричного аналізу. Відсутність структурних варіантів при секвенуванні не виключає їх наявності у пацієнта. Обстеження батьків пробанда або інших родичів може знадобитися для встановлення походження (успадкований / *de novo*) виявленого варіанта і уточнення його патогенності.

Отримані результати NGS оцінюються відповідно до критеріїв та настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським Коледжем Медичної генетики та геноміки (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG). Результати досліджень завжди слід інтерпретувати в контексті сімейної історії, анамнезу та точної інформації про захворювання. Отримані результати обговорюються пацієнтом з лікарем неврологом, що направляв пацієнта на обстеження та лікарем генетиком [19].

Результати генетичного тестування методом NGS дозволяють отримати різні варіанти мутацій у генах, пов'язаних з розвитком орфанних захворювань. Згідно з класифікацією American College of Medical Genetics and Genomics дані варіанти можуть інтерпретуватися наступним чином [20, 21]:

- 1) патогенний (pathogenic);
- 2) ймовірно патогенний (likely pathogenic);
- 3) варіант невизначеного значення (VUS – variant of uncertain significance);
- 4) ймовірно доброякісний (likely benign);
- 5) доброякісний (benign).

Отримавши результати генетичного дослідження, необхідно всесторонньо підійти до проведення медико-генетичного тестування на етапі планування сім'ї. Зокрема, отримавши в результаті дослідження патогенний або ймовірно патогенний варіант мутації необхідно провести дослідження батьків хворої дитини для встановлення

достовірності отриманої патогенної мутації. У більшості випадків орфанні захворювання носять характер мутацій *de novo* з аутосомно-домінантним типом успадкування і тому в батьків дані мутації не виявляються. Проте, неодноразово виникають ситуації коли батьки є носіями генетичних мутацій в аутосомно-рецесивному стані, які можуть проявлятися в наступних поколіннях. Тому, проведення медико-генетичного консультування є вкрай важливим для попередження поширення орфанних захворювань в популяції.

Синдром Чжу-Токіта-Такенучі-Кім (ZTTK) (OMIM 617140) належить до групи розладів розвитку з неоднорідними клінічними проявами, включаючи інтелектуальний дефіцит. ZTTK успадковується за аутосомно-домінантним типом та виникає внаслідок мутації гену SON [22,23]. Ген SON, відноситься до ДНК-кодуючих білків та знаходиться в хромосомі 21q22.11. Він складається з 12 екзонів. Найбільшим є екзон 3, що становить 82% всієї кодуючої ділянки з більшістю варіантів SON, які були виявлені у пацієнтів із ZTTK, розташованими в даній області [24,25]. Всі описані випадки ZTTK були результатом мутацій *de novo* гену SON.

Вперше випадок ZTTK синдрому описаний Zhu et al. у 2015 у 5 річної дівчинки з затримкою розвитку, епілепсією, легким диморфізмом обличчя, мегаленцефалією, гіпоплазією білої речовини головного мозку, атрезією кишківника та дефектом міжшлуночкової перегородки. Було виявлено новий гетерозиготний варіант мікроделеції c.5753_5756del, що призводить до передчасного завершення кодону у SON гені [25]. У 2016 році Takenouchi та співавт. повідомив про той самий варіант зсуву рамки зчитування у тому ж самому локусі гену SON у хлопчика з подібними клінічними проявами [26]. У подальшому Takita et al. описав 7 дітей з патогенними варіантами *de novo* у гені SON та виявив, що ці варіанти пов'язані з важким мультисистемним розладом. У 2016 р. вже було описано 20 дітей з *de novo* патогенними варіантами у гені SON зі спільними фенотиповими проявами та розладами нейророзвитку [24,27]. Kim et al та ін. також виявили, що гаплонедостатність SON призводить до дефектного сплайсингу РНК декількох генів, критичних для розвитку нейронів [28]. Відповідно до даних порталу orpha.net, станом на 2020 рік зареєстровано 33 випадки синдрому ZTTK, а його частота оцінюється на рівні <1:1 000 000 [29].

Клінічні прояви ZTTK є надзвичайно поліморфними і на даний момент ще активно досліджуються. Можна класифікувати клінічні прояви за органами та системами [25-30]:

1) Офтальмологічні симптоми: атрофія зорових нервів, кортикальні порушення зору, страбізм, ністагм.

2) Дизморфічні риси обличчя: глибоко посажені очі, скошена вниз пальпебральна щілина, горизонтальні брови (монголоїдний тип), асиметрія обличчя, низько розташовані вуха, втиснення середини обличчя, виступаюче чоло, широке перенісся, сплюснений укорочений фільтр.

3) Системні ознаки: вроджені вади розвитку (серцево-судинної та/або сечостатевої системи), гіпермобільність суглобів та гіпотонія. Протягом періоду новонародженості - стійкі труднощі з харчуванням, які спричиняють недостатність фізичного розвитку.

4) Неврологічні прояви: загальна затримка розвитку на фоні м'язової гіпотонії, яка стає вираженою з віком, порушення розвитку дрібної моторики; затримка розвитку експресивної та рецептивної мови або розлад аутистичного спектру. Макроцефальний синдром. Епілептичний синдром, особливо, у віці від 1 до 6 років.

5) МРТ головного мозку: аномалії розвитку звивин, включаючи полімікрогірію, перивентрикулярні вузлові гетеротопії (рис. 3).

Відомо, що ген SON відіграє ключову роль в дозріванні та диференціюванні недиференційованих стовбурових клітин. У досліджах на мишах було доведено, що даний ген відіграє одну з ключових ролей в міграції нейронів невральної трубки в процесі онтогенезу, а його мутації можуть призводити до вроджених вад розвитку ЦНС (наприклад, гетеротопії або кортикальні дисплазії) [22]. Гаплонедостатність SON гену викликає знижену експресію мРНК та порушене зшивання РНК багатьох генів, які необхідні для міграції нервових клітин, метаболічних процесів, розвитку нирок та мозку [32-34]. Таким чином, було доведено, що SON, як регулятор сплайсингу РНК, має важливу роль у нейророзвитку.

Окрім дозрівання нервової системи ген SON має вплив на метаболічні процеси. Мутації гену SON можуть впливати на метаболізм та функцію мітохондрій у новонароджених із синдромом ЗТТК. Метаболічний скринінг підтвердив дисфункцію мітохондрій

та дефекти О-глікозилювання у осіб із синдромом ЗТТК. Зниження рівня імуноглобулінів А та G також характерні для пацієнтів із синдромом ЗТТК [35].

Висновки: Стикаючись з рідкісним захворюванням у дитини, клініцист може встановлювати клінічний діагноз відомого йому синдрому або хвороби. Проте, багато орфанних захворювань у дітей перебігають під клінічними «масками» таких захворювань, як дитячий церебральний параліч, гідроцефалія, епілепсія, розумова відсталість та розлади аутистичного спектру. Важливо, щоб спеціаліст в галузі педіатрії був насторожений стосовно виявлення орфанних захворювань і підходив до їх діагностики комплексно з урахуванням клінічних ознак, етіології та патогенезу.

Орфанне захворювання може бути діагностовано тільки у випадку активного пошуку для уточнення діагнозу. Генетичні дослідження доступні і відкривають нові можливості діагностики, але потребують грамотної інтерпретації клінічним фахівцем.

Вчасно розпочате лікування – запорука позитивного прогнозу, а проведення медико-генетичного консультування на етапі планування сім'ї зменшує ризик поширення орфанних захворювань в популяції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: самофінансування

Література:

- Morrison-Levy N, Borlot F, Jain P, Whitney R. Early-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies of Infancy: An Overview of the Genetic Basis and Clinical Features. *Pediatr Neurol.* 2021;116:85-94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.12.00
- McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304-16. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1
- Srivastava S, Sahin M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 11];9:23. Available from: <https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-017-9202-0> doi: 10.1186/s11689-017-9202-0
- Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 11];139(5):e20163908. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/139/5/e20163908/38809/Incidence-and-Prevalence-of-Childhood-Epilepsy-A?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2016-3908
- Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology.* 2012;79(13):1384-91. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c1b55
- El Achkar CM, Olson HE, Poduri A, Pearl PL. The genetics of the epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(7):39. doi: 10.1007/s11910-015-0559-8
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5-TR) [Internet]. Washington: American Psychiatric Association; 2022[cited 2022 Nov 11]. Available from: <https://psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Karimi P, Kamali E, Mousavi SM, Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism. *J Res Med Sci* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 11];22:27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5377970/pdf/JRMS-22-27.pdf> doi: 10.4103/1735-1995.200272
- de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med.* 2016;22(4):345-61. doi: 10.1038/nm.4071
- Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Disord* [Internet]. 2013[cited 2022 Nov 11];1(2):1-15. Available from: <https://www.engagehealth.com/current-issues/insights-publications/physician-and-patient-perceptions-regarding-physician-training-in-rare-diseases-the-need-for-stronger-educational-initiatives-for-physicians/>
- Bavisetty S, et al. Emergence of pediatric rare diseases. *Rare Dis* [Internet]. 2013[cited 2022 Nov 11];1:e23579. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932940/pdf/rdis-1-e23579.pdf> doi: 10.4161/rdis.23579
- Rare Diseases UK. Key Statistics from the RDUK Report 'Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families'. Available from: <http://raredisease.org.uk/index.htm>
- Limb L, Nutt S, Sen A. Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families [Internet]. *Rare Diseases UK*; 2010[cited 2022 Nov 11]. 37 p. Available from: <https://www.raredisease.org.uk/media/1594/rduk-family-report.pdf>
- The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe [Internet]. EURORDIS - Rare Diseases Eu; 2009[cited 2022 Nov 11]. 324 p. Available from: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf
- Weiss LA, Escayg A, Kearney JA, Trudeau M, MacDonald BT, Mori M, et al. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry.* 2003;8(2):186-94. doi: 10.1038/sj.mp.4001241
- Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed

- by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485:237-41. doi: 10.1038/nature10945
17. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*. 2015;56(5):685-91. doi: 10.1111/epi.12984
18. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014;511:344-7. doi: 10.1038/nature13394
19. Zhu X, Petrovski S, Xie P, Ruzzo EK, Lu YF, McSweeney KM, et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: interpreting 119 trios. *Genet Med*. 2015;17(10):774-81. doi: 10.1038/gim.2014.191
20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
21. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, Vrijenhoek T, Kriek M, van Asperen CJ, et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat*. 2015;36(6):648-55. doi: 10.1002/humu.22783
22. Stark Z, Tan TY, Chong B, Brett GR, Yap P, Walsh M, et al. A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. *Genet Med*. 2016;18(11):1090-6. doi: 10.1038/gim.2016.1
23. Slezak R, Smigiel R, Rydzanicz M, Pollak A, Kosinska J, Stawinski P, et al. Phenotypic expansion in Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome caused by de novo variants in the SON gene. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 10];8(10):e1432. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1432> doi: 10.1002/mgg3.1432
24. Kim JH, Shinde DN, Reijnders MRF, Hauser NS, Belmonte RL, Wilson GR, et al. De Novo Mutations in SON Disrupt RNA Splicing of Genes Essential for Brain Development and Metabolism, Causing an Intellectual-Disability Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2016;99(3):711-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.029
25. Tokita MJ, Braxton AA, Shao Y, Lewis AM, Vincent M, Küry S, et al. De Novo Truncating Variants in SON Cause Intellectual Disability, Congenital Malformations, and Failure to Thrive. *Am J Hum Genet*. 2016;99(3):720-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.035
26. Takenouchi T, Miura K, Uehara T, Mizuno S, Kosaki K. Establishing SON in 21q22.11 as a cause a new syndromic form of intellectual disability: Possible contribution to Braddock-Carey syndrome phenotype. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2587-90. doi: 10.1002/ajmg.a.37761
27. Kim JH, Baddoo MC, Park EY, Stone JK, Park H, Butler TW, et al. SON and Its Alternatively Spliced Isoforms Control MLL Complex-Mediated H3K4me3 and Transcription of Leukemia-Associated Genes. *Mol Cell*. 2016;61(6):859-73. doi: 10.1016/j.molcel.2016.02.024
28. Yang Y, Xu L, Yu Z, Huang H, Yang L. Clinical and genetic analysis of ZTTK syndrome caused by SON heterozygous mutation c.394C>T. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 10];7(11):e953. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6825855/pdf/MGG3-7-e953.pdf> doi: 10.1002/mgg3.953
29. Kushary ST, Revah-Politi A, Barua S, Ganapathi M, Accogli A, Aggarwal V, et al. ZTTK syndrome: Clinical and molecular findings of 15 cases and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3740-53. doi: 10.1002/ajmg.a.62445
30. Castaneda LQ, Orta AS, Pedrero RM, Simarro FS, Bralro MP, Rodríguez MF, et al. Skin and nails abnormalities in a patient with ZTTK syndrome and a de novo mutation in SON. *Pediatr Dermatol*. 2020 ;37(3):517-9. doi: 10.1111/pde.14113
31. Ueda M, Matsuki T, Fukada M, Eda S, Toya A, Iio A, et al. Knockdown of Son, a mouse homologue of the ZTTK syndrome gene, causes neuronal migration defects and dendritic spine abnormalities. *Mol Brain* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 11];13(1):80. Available from: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-020-00622-4> doi: 10.1186/s13041-020-00622-4
32. Ahn EEY, Higashi T, Yan M, Matsuura S, Hickey CJ, Lo MC, et al. SON protein regulates GATA-2 through transcriptional control of the microRNA 23a~27a~24-2 cluster. *J Biol Chem*. 2013;288(8):5381-8. doi: 10.1074/jbc.M112.447227
33. Kim JH, Park EY, Chitayat D, Stachura DL, Schaper J, Lindstrom K, et al. SON haploinsufficiency causes impaired pre-mRNA splicing of CAKUT genes and heterogeneous renal phenotypes. *Kidney Int*. 2019;95(6):1494-1504. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.025
34. Chiu C, Loth S, Kuhlen M, Ginzler S, Schaper J, Rosenbaum T, et al. Mutated SON putatively causes a cancer syndrome comprising high-risk medulloblastoma combined with café-au-lait spots. *Fam Cancer*. 2019;18(3):353-8. doi: 10.1007/s10689-019-00121-z
35. Vukadin L, Kim JH, Hackwelder TB, Ungerleider N, Flemington E, Ahn, EYE. Hematological Disorders in Human Patients with Son Mutations. *Blood* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 11];134(1):3709. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118616374> doi: 10.1182/blood-2019-130616

GENETIC EPILEPTIC AND DEVELOPMENTAL ENCEPHALOPATHIES OF THE EARLY AGE: FROM SYMPTOMS GENETIC TESTING TO DIAGNOSIS

*Lyudmyla Kyrlyova, Oleksandr Yuzva, Oleksandr Miroshnykov,
Natalia Bondarenko, Olga Beregela*

SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine. President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Pediatric Neurologist of Ukraine"
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. The problem of early diagnostics of orphan diseases is relevant for most countries of the world. The challenge for healthcare is to prevent new cases of orphan diseases by providing medical genetic testing and counseling at the stage of family planning. Department of psychoneurology of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine" has been dealing with the problem of orphan diseases since 2012 and has significant experience in their diagnosis and treatment in children.

The aim of paper: to develop an algorithm for the genetic diagnosis of epileptic and developmental encephalopathies in children with developmental delay and dimorphic features based on modern data on the application and interpretation of genetic methods. A case which demonstrate the complexity of interpreting the results and algorithms for early diagnosis of patients and the importance of medical and genetic counseling is presented

Material and methods: clinical and neurological examination, sleep video-EEG monitoring during night sleep, brain magnetic resonance imaging (3.0T), whole-exome sequencing (WES).

Results. The article presents the algorithm of genetic diagnosis of orphan diseases in children with developmental and epileptic encephalopathies, developmental delay, and dimorphic features. A clinical case of a boy with general developmental delay and atonic epileptic seizures is presented. Sleep EEG-monitoring showed epileptiform activity in the stage of slow-

wave sleep localized in the central-parietal and left temporal areas in the form of benign childhood epileptiform patterns.

Whole-exome sequencing detected a variant of uncertain significance (VUS) c.5887C>T(p.Arg1963Cys) of SON gene in a heterozygous state, which leads to the replacement of arginine to cysteine. Mutations in the SON gene in the heterozygous state have been described in patients with Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome (OMIM: 617140).

Conclusions: It is important for pediatricians and neurologists to be aware of orphan diseases in children with developmental and epileptic encephalopathies and developmental delay. Genetic tests are wide available but they require competent interpretation by clinicians. After obtaining the results, it is important to compare the obtained result with the phenotype of patient. In case the phenotype of patient match and the results of genetic test, (detected VUS) this mutation could be etiological factor of the disease. In our case, the clinical signs coincided with those described in 2015 by the authors of the first description of Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome, and therefore genetic testing helped to verify the final diagnosis. Therefore genetic counseling is extremely important for detection of etiology and prognosis of early developmental and epileptic encephalopathies.

Keywords: Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim Syndrome; Autism Spectrum Disorder; Epilepsy; Whole-Exome Sequencing; Medical and Genetic Counseling; Variant of Uncertain Significance.

Контактна інформація:

Кирилова Людмила Григорівна, д.мед.н., завідувач відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна), Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація дитячих неврологів України».

e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

Юзва Олександр Олександрович – к.мед.н., науковий співробітник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: alexandermmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

Мірошников Олександр Олександрович - к.мед.н., учений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: a.mirosh@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

Бондаренко Наталія Юрївна – к.мед.н., старший науковий співробітник відділення проблем харчування та соматичних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>

Берегела Ольга Василівна – лікар невролог дитячий відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: beregela.ola@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>

Contact Information:

Lyudmyla Kyrlova, MD, PhD, DSc, head of department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine), President of the All-Ukrainian Public Organization «Association of Pediatric Neurologist of Ukraine».

e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

Oleksandr Yuzva, researcher in department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: alexandermmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

Oleksandr Miroshnykov, PhD, scientific secretary of SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: a.mirosh@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

Natalia Bondarenko, PhD, senior researcher in department of nutrition problems and somatic diseases in children, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>

Olga Beregela, pediatric neurologist in department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: beregela.ola@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>



Received for editorial office on 08/06/2022
Signed for printing on 17/02/2023