

## Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии II типа, обусловленной мутациями в гене *SCN2A*

Е.Л. Дадали<sup>1,2</sup>, Ф.А. Коновалов<sup>3</sup>, И.А. Акимова<sup>1</sup>, А.А. Шарков<sup>3,4</sup>,  
Г.Е. Руденская<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>2</sup>, С.А. Коростелев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5;

<sup>4</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

**Контакты:** Ирина Алексеевна Акимова [akimova@med-gen.ru](mailto:akimova@med-gen.ru)

**Введение.** Описано большое количество моногенных заболеваний, в клинической картине которых наблюдаются судороги. Среди них особое место занимают ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ) — генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся манифестацией судорог до 2-летнего возраста и тяжелым прогрессирующим течением. К настоящему времени идентифицированы 58 генетических вариантов РЭЭ.

**Цель исследования** — анализ частоты встречаемости и клинико-генетических характеристик РЭЭ II типа в выборке больных из популяции России, выявленных в результате секвенирования экзона нового поколения.

**Материалы и методы.** Выборка больных включала 67 детей (35 мальчиков и 32 девочки) в возрасте от 4 мес до 10 лет. Всем больным проводили неврологический осмотр по стандартной методике. Мониторинг видео-электроэнцефалографии (ЭЭГ) осуществляли в соответствии с Международной системой 10–20. Для магнитно-резонансной томографии головного мозга применяли аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл. Выявленные замены подтверждали секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больных и их родителей.

**Результаты.** Были диагностированы 67 пациентов с РЭЭ, 8 из которых имели каузативные мутации в гене *SCN2A*: p.Leu1611Pro (с.4832T>C), p.Cys728\* (с.2184C>A), p.Arg607\* (с.1819C>T), p.Val1325Ile (с.623T>C), p.Leu419Met (с.1255T>A), p.Asp1487Glu (с.4461C>A), p.Val208Ala (с.3973G>A), p.Gln1211Lys (с.3631G>A). Анализ родительской ДНК показал, что все мутации возникли de novo. На момент дебюта приступов все пациенты имели мультирегиональную эпилептиформную активность по данным ЭЭГ. Чаще у пациентов отмечались фокальные приступы, миоклонические приступы и эпилептические спазмы. У большинства больных (5/8) наблюдалась диффузная мышечная гипотония. У всех пациентов отмечалась выраженная умственная отсталость. Все пациенты получали более 2 схем терапии (включая гормональную терапию и кетогенную диету), однако полной ремиссии эпилепсии достичь не удалось. У части пациентов зарегистрирована частичная положительная динамика при использовании гормональной терапии и блокаторов натриевых каналов. Разные мутации в гене *SCN2A* приводят к сходной клинической картине, но имеют различную функциональную значимость, что и определяет разную эффективность противосудорожной терапии.

**Заключение.** Идентификация гена, мутации в котором приводят к возникновению РЭЭ, и дальнейшее изучение его функции очень важны в выборе терапевтического подхода к лечению эпилепсии.

**Ключевые слова:** ранняя эпилептическая энцефалопатия II типа, судороги, ген *SCN2A*

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Коновалов Ф.А., Акимова И.А. и др. Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии II типа, обусловленной мутациями в гене *SCN2A*. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):42–52.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-42-52

### Early epileptic encephalopathy associated with *SCN2A* mutations: clinical and genetic description of eight novel patients

E.L. Dadali<sup>1,2</sup>, F.A. Konovalov<sup>3</sup>, I.A. Akimova<sup>1</sup>, A.A. Sharkov<sup>3,4</sup>, G.E. Rudenskaya<sup>1</sup>, S.V. Mikhaylova<sup>2</sup>, S.A. Korostelev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Genomed; Build. 5, 8 Podol'skoe Shosse, Moscow 115093, Russia;

<sup>4</sup>Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

**Background.** A large number of single gene disorders with seizures in clinical picture has been described. Among them, a special place is held by early-onset epileptic encephalopathies (EEE) – a genetically diverse group of disorders characterized by manifestation of seizures in the first 2 years of life and severe progressing course. Currently, 58 genetic variants of EEE has been identified.

**The objective** is to analyze the incidence, clinical and genetic characteristic of type II EEE in a sample of patients from Russia identified by whole exome sequencing using next generation sequencing.

**Materials and methods.** The patient sample included 67 children (35 boys and 32 girls) with ages varying from 4 months to 10 years. All patients underwent neurological examination using the standard techniques. Monitoring of electroencephalography (EEG) was performed in accordance with the International 10–20 system. For magnetic resonance imaging, tomographs with magnetic induction of 1.5 and 3.0 T were used. The identified changes were confirmed by Sanger sequencing using DNA from the patients and their parents.

**Results.** In total, 67 patients with EEE were diagnosed, 8 of which had causational mutations in the *SCN2A* gene: p.Leu1611Pro (c.4832T>C), p.Cys728\* (c.2184C>A), p.Arg607\* (c.1819C>T), p.Val1325Ile (c.623T>C), p.Leu419Met (c.1255T>A), p.Asp1487Glu (c.4461C>A), p.Val208Ala (c.3973G>A), p.Gln1211Lys (c.3631G>A). Analysis of parent DNA had shown that all mutations appeared de novo. At the time of disease onset, all patients had multiregional epileptiform activity per EEG. Focal seizures, myoclonic seizures, and epileptic spasms were the most common types of seizures in the patients. The majority of patients (5/8) had diffuse muscular hypotonia. All patients had pronounced mental deficiency. All patients received more than 2 therapy regimens (including hormonal therapy and ketogenic diet) but full remission wasn't obtained. In some patients, partial positive dynamic was registered with hormonal therapy and sodium channel blockers. Various mutations in the *SCN2A* gene caused a similar clinical picture but had different functional significance which determined the effectiveness of anti-epileptic therapy.

**Conclusion.** Identification of the mutated genes causing EEE and further study of their function are important for selection of therapeutic approach to epilepsy treatment.

**Key words:** II type early epileptic encephalopathy, seizures, gene *SCN2A*

**For citation:** Dadali E.L., Kononov F.A., Akimova I.A. et al. Early epileptic encephalopathy associated with *SCN2A* mutations: clinical and genetic description of eight novel patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):42–52.

## Введение

Моногенные варианты ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ) – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся появлением эпилептических приступов с рождения до 2-летнего возраста, тяжелым, прогрессирующим течением, грубой задержкой психомоторного и речевого развития и резистентностью к противоэпилептическим препаратам. Судороги у больных РЭЭ в большинстве случаев возникают без видимой причины, при отсутствии структурных повреждений мозга, и их этиология длительное время оставалась неизученной. Преодолеть трудности диагностики удалось с внедрением в клиническую практику метода секвенирования экзома нового поколения. В результате использования этого метода к настоящему времени идентифицированы 65 генетических вариантов РЭЭ и их поиск продолжается. Показано, что 31 вариант наследуется аутосомно-доминантно, 27 – аутосомно-рецессивно, 3 – X-сцепленно-рецессивно, 3 – X-сцепленно-доминантно и 1 – X-сцепленно ограничено женским полом.

Белковые продукты генов, мутации в которых приводят к возникновению РЭЭ, экспрессируются в различных структурах центральной нервной системы (ЦНС) и выполняют разные функции: являются структурными белками коры головного мозга и гиппокампа, формируют потенциалчувствительные и лигандзависимые каналы мембраны нейронов, осуществляют ферментный катализ, сигнальную трансдукцию, высвобождение медиаторов из синаптических пузырьков, участвуют в регуляции транскрипции, сплайсинга

и динамических процессах в микротрубочках в нейронах ЦНС и др.

В результате проведения секвенирования экзома в выборках больных с эпилепсией из различных популяций показано, что существенная роль в этиологии моногенных вариантов РЭЭ принадлежит гену *SCN1A*, мутации в котором приводят к возникновению VI типа этой группы заболеваний (синдрому Драве), характеристики которого описаны достаточно хорошо [1, 2]. Однако клинико-генетические особенности РЭЭ II типа, обусловленного мутациями в гене *SCN2A*, изучены недостаточно. Показано, что мутации в этом гене приводят к формированию 3 основных клинических фенотипов: доброкачественных неонатальных судорог, аутизма с умственной отсталостью и РЭЭ II типа [3–6]. Описаны также единичные больные с мутациями в гене *SCN2A*, страдающие шизофренией [7] и периодической атаксией [8]. К настоящему времени не обнаружено четких корреляций типа мутации в гене с особенностями клинических проявлений и течения заболеваний. Показано, что нонсенс или сплайсинговые мутации чаще встречаются у больных с умственной отсталостью, аутизмом и шизофренией, что позволяет предполагать гаплонедостаточность в качестве основного патогенетического механизма [9]. Обнаружено также, что некоторые мутации в гене *SCN2A* у больных с доброкачественными семейными судорогами обуславливают снижение экспрессии белка на мембране нейронов, что приводит к ослаблению функции ионных каналов, в то время как мутации, выявляемые

у больных с РЭЭ II типа, усиливают функцию натриевого канала [10].

**Цель исследования** — анализ частоты встречаемости и клинико-генетических характеристик РЭЭ II типа в выборке больных из популяции России, выявленных в результате секвенирования экзона нового поколения.

### Материалы и методы

Выборка больных РЭЭ, которые были диагностированы с помощью секвенирования экзона по панели из 560 генов, ответственных за возникновение моногенных заболеваний, сопровождающихся судорогами, включала 67 детей (35 мальчиков и 32 девочки) в возрасте от 4 мес до 10 лет. Всем больным проводили неврологический осмотр по стандартной методике.

Мониторинг видео-электроэнцефалографии (ЭЭГ) осуществляли в соответствии с Международной системой 10–20 с использованием электродных шапок или чашечковых электродов, которые крепили с помощью коллодиевого клея. Соответственно международной классификации ЭЭГ-паттернов интериктальная эпилептиформная активность была разделена на регионарную, мультирегионарную, латерализованную и генерализованную. Для магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга использовали аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл, в части случаев по эпилептологическому протоколу [11]. Секвенирование экзона проводили на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100х с применением панели, включающей гены, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям ACMG [12], в том числе с применением контрольных выборок («1000 геномов», ESP6500 и ExAC), программ предсказания и специализированных баз данных и подтверждали секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больных и их родителей.

### Результаты и обсуждение

В результате проведения секвенирования экзона больных с эпилептическими приступами нами выявлены 67 пациентов с типичными клиническими проявлениями РЭЭ и мутациями в генах, ответственных за возникновение заболеваний этой группы. У 8 (12 %) больных в возрасте 2–10 лет обнаружены мутации в гене *SCN2A*, что дало основание диагностировать РЭЭ II типа. Сходные данные о доле РЭЭ II типа в структуре этой группы заболеваний были получены N. Trump и соавт. в 2016 г., которые обнаружили 15 % больных с РЭЭ II типа в анализированной ими выборке [13]. Клинико-генетические характеристики пациентов с РЭЭ II типа представлены в таблице.

У наблюдаемых больных дебют приступов варьировал в широком возрастном диапазоне: с рождения

до 2 лет 9 мес. У 3 пациентов судороги возникли в первые 4 сут жизни, у 4 — в интервале от 11 мес до 2 лет 9 мес. У 7 больных первые приступы возникали без видимой причины и лишь у 1 больного они были спровоцированы повышением температуры тела после введения адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС).

Наиболее частыми приступами на момент дебюта эпилепсии были миоклонические ( $n = 3$ ) и короткие фокальные тонические ( $n = 4$ ), в 1 случае отмечались эпилептические спазмы. В дальнейшем у 4 пациентов выявлено присоединение новых типов приступов, включая асимметричные тонические приступы с версией головы и глаз, гемиклонические и асимметричные двусторонние клонические, гипомоторные приступы, эпилептические спазмы и миоклонии.

Эти результаты согласуются с данными других исследователей, наблюдавших полиморфные приступы у больных с мутациями в гене *SCN2A* [14–16].

Подробный фармакоанамнез известен у 6 больных. Хорошим эффектом относительно эпилептических спазмов обладала гормональная терапия — выраженное урежение приступов и временная ремиссия у 2 пациентов, еще у 2 больных наблюдалась аггравация генерализованных тонических приступов. Положительный эффект разной степени выраженности (преимущественно на фокальные приступы) на фоне терапии блокаторами натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат) имели 4 пациента, в 1 случае отмечалось ухудшение вплоть до эпилептического статуса на фоне введения окскарбазепина. На кетогенную диету был переведен 1 пациент с положительным эффектом в виде исчезновения фокальных приступов.

В литературе описано урежение приступов на фоне использования блокаторов натриевых каналов с наибольшим положительным эффектом от приема фенитоина [17]. Также есть единичные упоминания эффективности в отношении приступов антиаритмических препаратов, таких как мексилетин [18].

Возникновение судорог приводило к задержке темпов моторного и психоречевого развития. У большинства больных (5/8) наблюдалась диффузная мышечная гипотония, что согласуется с данными J. Liang и соавт. [19], которые обнаружили мышечную гипотонию у 92 % пациентов с РЭЭ II типа. При проведении МРТ головного мозга у 5 больных значимых структурных аномалий не выявлено. Лишь у 2 пациентов обнаружены неспецифические атрофические изменения вещества мозга, у 1 — признаки мезиального темпорального склероза.

При проведении секвенирования экзона выявлены 6 миссенс-мутаций и 2 нонсенс-мутации в гене *SCN2A*. Пять миссенс-мутаций V208A, L419M, V1325I, D1487Q, L1611P и 1 нонсенс-мутация Cys728\* обнаружены впервые. Нонсенс-мутация с.Arg607\*

Клинико-генетические характеристики больных ранней эпилептической энцефалопатией II типа  
Clinical and genetic characteristics of patients with early-onset epileptic encephalopathy type II

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Мутация Mutation	Перинатальный анамнез Perinatal history	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Семiotика приступов на момент дебюта Semiology of seizures at the time of disease onset	Эволюция типа приступов, ответ на лечение Evolution of seizure type in response to treatment	Степень задержки психомоторного развития, неврологический статус Level of the delay in psychomotor development, neurological status	Данные МРТ головного мозга Brain MRI data
1	Мужской Male	Не описана, p.Leu1611Pro, c.4832T>C Not described, p.Leu1611Pro, c.4832T>C	Беременность на фоне токсикоза, угрозы прерывания, ямблиоза, многоводия, анемии Pregnancy with toxicosis, giardiasis, polyhydramnios, anemia	1 год 4 мес 1 year 4 months	Генерализованные тонические Generalized tonic	Учащение на фоне VPA. Increased frequency with VPA. Отсутствие динамики на фоне PB. No dynamics with PB. Учащение на фоне PB + DEX. Increased frequency with PB + DEX. Учащение на фоне PB + OXC. Increased frequency with PB + OXC. Учащение на фоне PB + LVT. Increased frequency with PB + LVT. Учащение на фоне PB + TRM + MPS. Increased frequency with PB + TRM + MPS. Урежение на фоне CLZ. Decreased frequency with CLZ. Урежение на фоне CLZ + LMT. Decreased frequency with CLZ + LMT. Урежение на фоне CLZ + LMT + CBZ. Decreased frequency with CLZ + LMT + CBZ. Урежение на фоне CLZ + LMT + CBZ + DEX. Decreased frequency with CLZ + LMT + CBZ + DEX. Урежение на фоне CLZ + LMT + CBZ. Decreased frequency with CLZ + LMT + CBZ.	Выраженная; диффузная гипотония, стереотипные движения в кистях Pronounced; diffuse hypotonia, stereotypical hand movements	Диффузные атрофические изменения вещества мозга Diffuse atrophic brain matter changes
2	Женский Female	Не описана, p.Cys728*, c.2184C>A Not described, p.Cys728*, c.2184C>A	Беременность на фоне токсикоза и отеков. Затяжные роды с медикаментозной стимуляцией и оказанием ручного пособия по Кристеллеру Pregnancy with toxicosis and edema. Prolonged labor with drug stimulation and manual handling per Kristeller	1 год 2 мес 1 year 2 months	Генерализованные миоклонии Generalized myoclonus	Миоклонические, атонические и ночные генерализованные тонико-клонические на фоне VPA + CLZ + CLB + PB + АСТН. Myoclonic, atonic, and night-time generalized tonic-clonic with VPA + CLZ + CLB + PB + АСТН. Урежение на фоне VPA + CLZ + CLB Decreased frequency with VPA + CLZ + CLB	Выраженная; диффузная гипотония Pronounced; diffuse hypotonia	Норма Normal

Продолжение таблицы  
Continuation of table

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Мутация Mutation	Перинатальный анамнез Perinatal history	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Семiotика приступов на момент дебюта Semiology of seizures at the time of disease onset	Эволюция типа приступов, ответ на лечение Evolution of seizure type in response to treatment	Степень задержки психомоторного развития, неврологический статус Level of the delay in psychomotor development, neurological status	Данные МРТ головного мозга Brain MRI data
3	Женский Female	Описана, р.Arg607*, с.1819C>T Described, р.Arg607*, с.1819C>T	Беременность на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода Pregnancy with chronic prenatal hypoxia	2 года 9 мес 2 years 9 months	Фебрильно-ассоциированный миоклонический приступ Febrile myoclonus	Генерализованные тонико-клонические на фоне VPA + CBZ + LVT + TPM + CLZ. Generalized tonic-clonic with VPA + CBZ + LVT + TPM + CLZ. Учащение и появление фокальных приступов с нарушением осознанности, с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ, статусное течение на фоне OXC Increased frequency and focal seizures with affected consciousness, transition to bilateral tonic-clonic seizure, status course with OXC	Выраженная: диффузная гипотония, дистония, патологические рефлексы (Бабинского и Россолимо) Pronounced; diffuse hypotonia, dystonia, pathological reflexes (Babinski and Rossolimo)	Диффузная корковая подкорковая субатрофия больших полушарий Diffuse cortico-subcortical atrophy of the brain hemispheres
4	Женский Female	Не описана, р.Val1325Ile, с.623T>C Not described, р.Val1325Ile, с.623T>C	Беременность на фоне хронического пиелонефрита и угрозы прерывания. Роды преждевременные самопроизвольные на 36-й неделе гестации Pregnancy with chronic pyelonephritis and threatened miscarriage. Preterm spontaneous delivery at week 36 of gestation	11-е сутки Day 11 since birth	Тонические Tonic	Серийные спазмы, фрагментарные миоклонические, асимметричные тонические спазмы с апноэ и тонические с версией головы и глаз вправо на фоне VPA. Serial spasms, fragmental myoclonic, asymmetric tonic spasms with apnea and tonic with head and eye version to the right with VPA. Кратковременная ремиссия на фоне MPS. Short-term remission with MPS. Купирование фокальных приступов на фоне кетогенной диеты + VPA Relief of focal seizures with ketogenic diet + VPA	Выраженная; гипотония мышц туловища, дистония в конечностях Pronounced; torso muscle hypotonia, dystonia in the extremities	Норма Normal
5	Женский Female	Не описана, р.Leu419Met, с.1255T>A Not described, р.Leu419Met, с.1255T>A	Роды на 37-й неделе с преждевременным излитием околоплодных вод. С рождения аспирационная пневмония и мышечная гипотония Labor at week 37 with premature discharge of amniotic fluid. Aspiration pneumonia and muscle hypotonia since birth	3-и сутки Day 3 since birth	Фокальные тонические Focal tonic	Нет данных No data	Выраженная; диффузная гипотония, сухожильные рефлексы с рук ослаблены Pronounced; diffuse hypotonia, tendon reflexes in arms	Норма Normal

Окончание таблицы  
End of table

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Мутация Mutation	Перинатальный анамнез Perinatal history	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Семiotика приступов на момент дебюта Semiology of seizures at the time of disease onset	Эволюция типа приступов, ответ на лечение Evolution of seizure type in response to treatment	Степень задержки психомоторного развития, невро- логический статус Level of the delay in psychomotor devel- opment, neurological status	Данные МРТ головного мозга Brain MRI data
6	Муж- ской Male	Не описана, p.Asp1487Glu, c.4461C>A Not described, p.Asp1487Glu, c.4461C>A	Беременность на фоне гипотонии, двусторонней пиелоэктазии, уреаплазмоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока I степени Pregnancy with hypotonia, bilateral pyelectasis, Ureaplasma infection, grade I disorder of uteroplacental blood flow	4-е сутки жизни Day 4 since birth	Тонические Tonic	Учащение генерализованных тонических приступов с развитием эпилептического статуса и присоединение серийных инфантильных спазмов и миоклоний на фоне VPA + LVT. Increased frequency of generalized tonic seizures with evolution of epileptic status and addition of serial infantile spasms and myoclonus with VPA + LVT. Учащение генерализованных и серийных инфантильных спазмов, урежение миоклоний на фоне VPA + PB + DEX Increased frequency of generalized and serial infantile spasms, decreased frequency of myoclonus with VPA + PB + DEX	Выраженная; диффузная гипотония Pronounced; diffuse hypotonia	Признаки левостороннего мезального темпорального склероза Signs of left-side mesial temporal sclerosis
7	Муж- ской Male	Не описана, p.Val208Ala, c.3973G>A Not described, p.Val208Ala, c.3973G>A	Беременность на фоне угрозы прерывания, анемии, бронхита, гестоза. Роды экстренным кесаревым сечением в связи со слабостью родовой деятельности. Зеленые околоплодные воды. С рождения на искусственном вскармливании в связи с гипотонией Pregnancy with threatened miscarriage, anemia, bronchitis, toxemia. Emergency caesarian section due to stalled labor. Green amniotic fluid. Formula feeding since birth due to hypotonia	С рождения Since birth	Инфантильные спазмы Infantile spasms	Без динамики на фоне VPA + DEX. No dynamics with VPA + DEX. Урежение на фоне DEX + OXC Decreased frequency with DEX + OXC	Выраженная; гипертонус мышц, больше нижних конечностей, клonus стоп, рефлекс Бабинского Pronounced; muscle hypertonia, predominantly of the legs, feet clonus, Babinski reflex on 2 sides, nystagmus	Норма Normal
8	Жен- ской Female	Описана, p.Gln1211Lys, c.3631G>A Described, p.Gln1211Lys, c.3631G>A	Не оятошен Not affected	11 мес 11 months	Миоклонии Myoclonus	Нет данных No data	Выраженная; диффузная гипотония Pronounced; diffuse hypotonia	Норма Normal

**Примечание.** МРТ – магнитно-резонансная томография; VPA – вальпроовая кислота; PB – фенобарбитал, бензобарбитал; DEX – дексаметазон; OXC – окскарбазепин; LVT – леветирацетам; TPM – топирамат; MPS – метилпреднизолон; CLZ – клоназем; LMT – ламотриджин; CBZ – карбамазепин; CLB – клобазам; ACTH – тетракозактид.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; VPA – valproate; PB – phenobarbital, benzobarbital; DEX – dexamethasone; OXC – oxcarbazepine; LVT – levetiracetam; TPM – topiramate; MPS – methylprednisolone; CLZ – clonazepam; LMT – lamotrigine; CBZ – carbamazepine; CLB – clobazam; ACTH – tetracosactide.

была идентифицирована Т. Wang и соавт. при секвенировании экзонов большой выборки пациентов из Китая с диагнозом «аутизм», однако особенности клинических проявлений больного авторами не представлены [5]. Еще 1 мутация Gln1211Lys была описана I. Ogiwara и соавт. [20] у пациента с РЭЭ, у которого клинические проявления в значительной степени сходны с таковыми у наблюдаемой нами больной. При анализе клинических характеристик наших пациентов с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность различных белковых доменов, не выявлено значимых различий в типе и частоте приступов, особенности клинических проявлений, тяжести течения заболевания и терапевтической эффективности различных противоэpileптических препаратов у больных с различными типами мутаций (миссенс и нонсенс) и их локализацией. Также не обнаружено значимых различий в характере судорог и тяжести течения заболевания у больных с манифестацией судорог в периоде новорожденности и в более старшем возрасте.

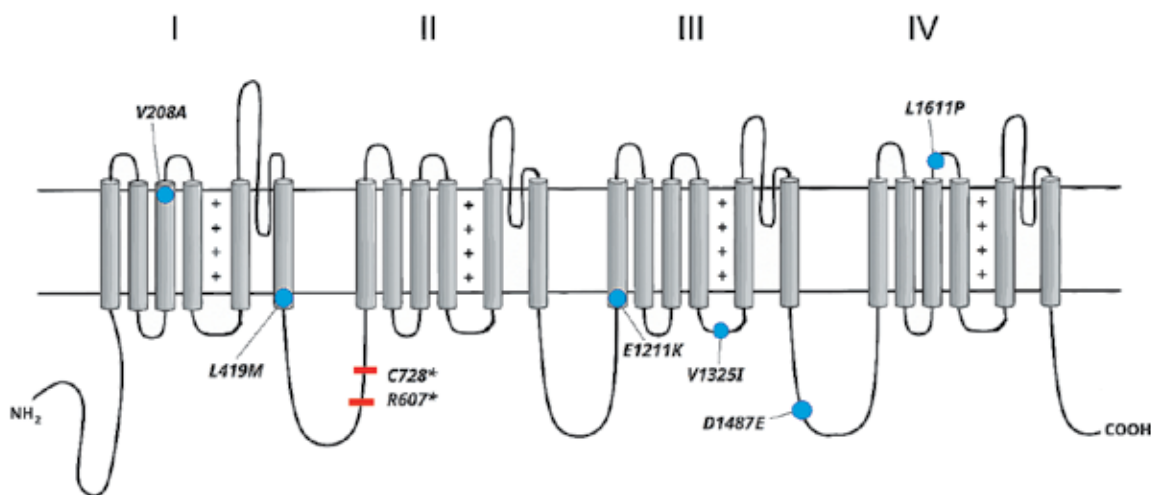
При оценке влияния выявленных нами мутаций на функцию натриевого канала проведен анализ локализации аминокислотных замен в белковых доменах. Показано, что 2 из вновь выявленных миссенс-мутаций нарушают аминокислотную последовательность трансмембранных  $\alpha$ -спиралей 1-го и 1 мутация — 3-го белкового домена. Одна нонсенс-мутация расположена в интрацеллюлярной петле, связывающей 1-й и 2-й домены, 1 миссенс-мутация — в интрацеллюлярной петле, связывающей 3-й и 4-й домены, и 1 мутация — в экстрацеллюлярной петле между 3-й и 4-й трансмембранными  $\alpha$ -спиралями 4-го домена (см. рисунок).

Для проведения сравнительного анализа особенностей клинических проявлений пациентов с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность

различных доменов, представляем клинико-генетические характеристики 2 больных с нарушениями функции 1-го и 4-го доменов белка.

### Клинический случай 1

**Пациентка, 2 лет, — единственный ребенок в семье. Родители здоровы, в родстве не состоят. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания с I триместра, преждевременных самопроизвольных родов в головном предлежании на 36-й неделе гестации. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С 3-х суток жизни отмечалось повышение уровня билирубина, по поводу чего проводилась фототерапия. На 11-е сутки жизни возникли судороги в виде серийных вздрагиваний, фрагментарных миоклонических приступов, асимметричных тонических спазмов, апноэ до 6 с и тонических судорог с поворотом головы и глаз вправо, по поводу которых был назначен препарат вальпроевой кислоты без отчетливого терапевтического эффекта. При проведении МРТ головного мозга значимой патологии не выявлено. При выполнении видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована генерализованная эпилептическая активность в виде высокоамплитудных разрядов медленных волн, спайков, комплексов «острая — медленная волна», сменяющихся фазами выраженного угнетения фоновой активности с интервалами 5—10 с (с формированием ЭЭГ-паттерна «вспышка — подавление»). В целях купирования приступов ребенку проводилось различное лечение: левитирацетам, фенобарбитал, метилпреднизолон, пиридоксин, клобазам, вигабатрин, топирамат, окскарбазепин, этосуксимид. На фоне терапии вальпроевой кислотой и кетогенной диеты отмечался положительный эффект в виде исчезновения фокальных приступов, однако полной ремиссии в отношении остальных типов приступов достичь не удалось.**



Схематическое расположение аминокислотных замен в белке SCN2A, выявленных у наблюдаемых пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией II типа

Diagram of amino acid changes in the SCN2A protein identified in the patients with early-onset epileptic encephalopathy type II under observation

При осмотре ребенка в возрасте 2 лет выявлена грубая задержка темпов психомоторного и речевого развития. Пациентка не удерживала голову в вертикальном положении, самостоятельно не садилась и не переворачивалась. Речь отсутствовала. Отмечались деформация черепа в виде брахицефалии и стигмы дизэмбриогенеза: низко расположенные ушные раковины, массивные приросшие мочки ушей, короткий, вздернутый нос, олигодонтия. У ребенка наблюдались диффузная мышечная гипотония, угнетение сухожильных рефлексов с рук, периодически возникали дистонические позы в руках. Ребенок не фиксировал взгляд, не реагировал на обращенную речь. Экспрессивная речь отсутствовала. Навыки опрятности и самообслуживания не были сформированы. На основании анамнеза, клинического осмотра и результатов обследования предполагалось наличие одного из моногенных вариантов РЭЭ.

Для уточнения диагноза пациентке проведено секвенирование экзома по панели «Наследственные эпилепсии», в результате которого выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 5 гена *SCN2A* с.23T>C (р.Val208Ala). При верификации мутации прямым секвенированием по Сэнгеру наличие мутации у ребенка было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствовало о ее происхождении *de novo*. Отсутствие варианта у родителей пробанда и соответствие клинической картины больной клинике РЭЭ позволили считать выявленную нуклеотидную замену патогенной и рассматривать ее в качестве причины заболевания у пациентки.

Необходимо отметить, что мутацию в том же кодоне, но с заменой валина на глутаминовую кислоту, обнаружили J.R. Lemke и соавт. в 2012 г. [21]. Однако, в отличие от нашей больной, клинические критерии которой соответствовали РЭЭ II типа, в наблюдаемой авторами семье у членов 3 поколений диагностированы доброкачественные семейные судороги, которые возникали в первые месяцы жизни и самопроизвольно прекращались к возрасту 1 года. Возникновение различных фенотипических проявлений при одной и той же мутации или мутаций в том же нуклеотиде, но приводящих к замене на другую аминокислоту в полипептидной цепи, было показано другими авторами [19, 21]. Например, аминокислотная замена R1882Q обуславливала возникновение у больных умственной отсталости, не сопровождавшейся судорогами, а замена R1882G выявлена у больных с доброкачественными семейными судорогами. Предполагается, что причина того, что идентичные мутации приводят к возникновению различных заболеваний, связана с существованием генов-модификаторов [19].

## Клинический случай 2

**Пациент,** 5 лет, — единственный ребенок в семье. Родители здоровы, в родстве не состоят. Мальчик родился от 2-й беременности (1-я — замершая

беременность на 6–7-й неделе гестации), протекавшей на фоне угрозы прерывания, токсикоза, лямблиоза, многоводия, анемии. Роды произошли в срок путем кесарева сечения в связи с преэклампсией и слабостью родовой деятельности. Мальчик при рождении имел массу тела 4020 г, длину 53 см, оценку по шкале Апгар 7/8 баллов. До 5 мес ребенок развивался по возрасту, затем отмечалась темповая задержка: садиться начал в 1 год, к этому же времени говорил 1 слово. В 5 мес на следующий день после 2-й прививки АКДС на фоне повышения температуры тела до субфебрильных значений появились вялость и сонливость. С этого возраста родители стали отмечать, что ребенок перестал приобретать моторные навыки, стал плаксивым и у него появились стереотипии в виде покачивания головой из стороны в сторону и миоклонии в кистях. В 10 мес родители обратились к неврологу в связи с отставанием в моторном развитии и возникшим страбизмом. Ребенок получал курс ноотропных препаратов, физиотерапевтическое лечение и массаж. С возраста 1 года появились новые стереотипии в виде хлопания в ладоши и возникли инфантильные спазмы. В возрасте 1 года и 4 мес на фоне диспептических явлений возник первый генерализованный тонический приступ длительностью до 30 с. Ребенок был госпитализирован в стационар, где приступ повторился. Такие приступы впоследствии повторялись с частотой от 10 раз в сутки до 1 приступа в несколько дней. Постепенно ребенок начал утрачивать приобретенные навыки — перестал говорить и интересоваться игрушками. При проведении МРТ головного мозга отмечались диффузные атрофические изменения вещества мозга: атрофическая вентрикуломегалия S>D при компенсированной ликвородинамике. При проведении ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность в левой височно-лобной области в виде нерегулярных комплексов «пик–волна», «острая–медленная волна». В течение жизни ребенку проводилась терапия без выраженного эффекта с использованием препаратов вальпроевой кислоты, фенобарбитала, дексаметазона, оскарбазепина, левитирацетама, топирамата, метилпреднизолона, клоназепама, ламотриджина и карбамазепина.

На момент осмотра пациент голову держит, самостоятельно садится, не ходит, экспрессивная речь отсутствует, обращенную речь не понимает. Выявлены диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия и отсутствие фиксации взгляда. Полиморфные приступы возникали с частотой 2–3 раза в день. На основании анамнеза, клинического осмотра, результатов проведенных обследований и отсутствия терапевтического эффекта при назначении противосудорожных препаратов предполагалось наличие одного из моногенных вариантов РЭЭ.

Для уточнения диагноза ребенку проведено секвенирование экзома, в результате которого выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 26 гена



*SCN2A c.4832T>C (p.Leu1611Pro). Отсутствие мутации у родителей пробанда и соответствие его клинической картины РЭЭ позволили отнести вариант c.4832T>C к категории «патогенный» и считать его причиной заболевания у пациента.*

### Заключение

Мутации в гене *SCN2A* приводят к возникновению широкого спектра неврологических симптомов, в том числе доброкачественных семейных судорог, РЭЭ II типа, аутизма, умственной отсталости и некоторых форм шизофрении, что объясняется важностью белкового продукта для функционирования нервной системы в постнатальном периоде, а также формирования структуры нейронов коры головного мозга в эмбриональном периоде. РЭЭ II типа — один из наиболее частых аллельных вариантов, обусловленных мутациями в гене *SCN2A*. Показано, что не менее 36 % мутаций в этом гене приводят к формированию полиморфных, фармакорезистентных эпилептических приступов, выраженной задержке темпов моторного и психоречевого развития в младенческом и раннем детском возрасте [10]. Ген содержит 26 экзонов и кодирует  $\alpha 2$ -субъединицу вольтажзависимого натриевого канала. Показано, что  $\alpha$ -субъединица состоит примерно из 2000 аминокислотных остатков, формирующих 4 гомологичных домена, каждый из которых включает 6 трансмембранных спиралей [22]. Белок экспрессируется в аксонах возбуждающих вставочных нейронов коры головного мозга, обеспечивающих передачу информации внутри ЦНС с афферентных нейронов на эфферентные. Располагаясь в начальном сегменте таких аксонов, натриевый канал участвует в формировании потенциала действия на мембране нейрона [22, 23]. Нарушение функционирования канала в постнатальном периоде приводит к изменению баланса между процессами возбуждения и торможения и возникновению эпилептического приступа. К настоящему времени описана 221 мутация в гене *SCN2A*. Основное количество мутаций — 166 — представлено миссенс-заменами, 15 мутаций приводят к образованию терминирующего кодона, 10 — нарушают функционирование сайтов сплайсинга и 7 — являются внутригенными делециями, приводящими к сдвигу рамки считывания. Остальные 23 мутации — крупные делеции, дупликации и инсерции в области локуса гена *SCN2A* на хромосоме 2q24.2-q24.3. Четких корреляций типа мутации с особенностью фенотипических проявлений не выявлено. Показано, что к возникновению доброкачественных

семейных судорог раннего возраста и РЭЭ II типа наиболее часто приводят миссенс-мутации, а у больных с аутизмом и интеллектуальной недостаточностью преимущественно обнаруживаются нонсенс и сплайсинговые мутации. Считается, что основным патогенетическим механизмом заболеваний, обусловленных миссенс-мутациями в гене *SCN2A*, является замедление инактивации ионного канала, приводящее к возникновению непрерывного тока натрия внутрь клетки, вызывая гиперовозбудимость нейронов и, как следствие, появление приступа. Нонсенс-мутации и мутации, сдвигающие рамку считывания, обуславливают гаплонедостаточность, что приводит к нарушению формирования структуры нейронов в эмбриогенезе и формированию интеллектуального дефицита [10, 24]. Однако при проведении функционального анализа некоторых миссенс-мутаций, обнаруженных у больных РЭЭ II типа, показано различное влияние разных нуклеотидных замен на функционирование натриевых каналов. Так, некоторые из них приводят к усилению функций канала, вызывая его длительное открытие, в то время как другие препятствуют открытию натриевых каналов, замедляя поляризацию мембраны нейронов коры головного мозга. Эта информация оказывается полезной при выборе тактики лечения больных с различными мутациями в гене *SCN2A* [10]. Противоэпилептические препараты, являющиеся блокаторами натриевых каналов, оказываются эффективными только при мутациях, приводящих к усилению функции ионных каналов, в то время как при мутациях, оказывающих блокирующий эффект, они не эффективны. К сожалению, до настоящего времени функциональная значимость различных мутаций не определена. Имеются лишь единичные работы, посвященные анализу влияния различных мутаций на процессы ре- и деполяризации мембраны нейронов. Так, в работе M. Wolff и соавт. показано, что мутации V423L и F597L в гене *SCN2A* обуславливают усиление функции натриевого канала, в то время как мутации G899S и F1622S приводят к блокированию функции канала и снижению возбудимости нейронов коры головного мозга [10].

Таким образом, идентификация гена, мутации в котором приводят к возникновению РЭЭ, и проводимое в последние несколько лет интенсивное изучение влияния различных мутаций на функционирование ионных каналов окажут существенную помощь врачу-эпилептологу при выборе лекарственного препарата, направленного на коррекцию приступов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gambardella A., Marini C. Clinical spectrum of *SCN1A* mutations. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 5):20–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02115.x. PMID: 19469841.
- Brunklaus A., Ellis R., Reavey E. et al. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012;135(Pt 8):2329–36. DOI: 10.1093/brain/aww151. PMID: 22719002.
- Herlenius E., Heron S.E., Grinton B.E. et al. *SCN2A* mutations and benign familial neonatal/infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia* 2007;48(6):1138–42. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01049.x. PMID: 17386050.
- Nakamura K., Kato M., Osaka H. et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013;81(11):992–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a43e57. PMID: 23935176.
- Wang T., Guo H., Xiong B. et al. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Nat Commun* 2016;7:13316. DOI: 10.1038/ncomms13316. PMID: 27824329.
- Chen C.P., Lin S.P., Chern S.R. et al. Array-CGH detection of a de novo 2.8 Mb deletion in 2q24.2–q24.3 in a girl with autistic features and developmental delay. *Eur J Med Genet* 2010;53(4):217–20. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.03.006. PMID: 20346423.
- Carroll L.S., Woolf R., Ibrahim Y. et al. Mutation screening of *SCN2A* in schizophrenia and identification of a novel loss-of-function mutation. *Psychiatr Genet* 2016;26(2):60–5. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000110. PMID: 26555645.
- Leach E.L., van Karnebeek C.D., Townsend K.N. et al. Episodic ataxia associated with a *de novo* *SCN2A* mutation. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(5):772–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.05.020. PMID: 27328862.
- Li J., Cai T., Jiang Y. et al. Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NP de novo database. *Mol Psychiatry* 2016;21(2):290–7. DOI: 10.1038/mp.2015.40. PMID: 25849321.
- Wolff M., Johannesen K.M., Hedrich U.B.S. et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in *SCN2A*-related disorders. *Brain* 2017;140(5):1316–36. DOI: 10.1093/brain/awx054. PMID: 28379373.
- Chugani H. *Neuroimaging in Epilepsy*. Oxford Scholarship Online, 2011. Pp. 272.
- Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 2013;15(9):733–47. DOI: 10.1038/gim.2013.92. PMID: 23887774.
- Trump N., McTague A., Brittain H. et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet* 2016;53(5):310–17. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103263. PMID: 26993267.
- Saitoh M., Ishii A., Ihara Y. et al. Missense mutations in sodium channel *SCN1A* and *SCN2A* predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Res* 2015;117:1–6. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.08.001. PMID: 26311622.
- Dhamija R., Wirrell E., Falcao G. et al. Novel *de novo* *SCN2A* mutation in a child with migrating focal seizures of infancy. *Pediatr Neurol* 2013;49(6):486–8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103508. PMID: 23988467.
- Sundaram S.K., Chugani H.T., Tiwari V.N., Huq A.H. *SCN2A* mutation is associated with infantile spasms and bitemporal glucose hypometabolism. *Pediatr Neurol* 2013;49(1):46–9. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.03.002. PMID: 23827426.
- Howell K.B., McMahon J.M., Carvill G.L. et al. *SCN2A* encephalopathy: a major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology* 2015;85(11):958–66. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001926. PMID: 26291284.
- Foster L.A., Johnson M.R., MacDonald J.T. et al. Infantile epileptic encephalopathy associated with *SCN2A* mutation responsive to oral mexiletine. *Pediatric Neurology* 2017; 66: 108–11. PMID: 27867041. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.008.
- Liang J., Wang J., Yang M. et al. The therapeutic implication of a novel *SCN2A* mutation associated early-onset epileptic encephalopathy with Rett-like features. *Brain Dev* 2017;39(10):877–81. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.06.003. PMID: 28709814.
- Ogiwara I., Ito K., Sawaishi Y. et al. *De novo* mutations of voltage-gated sodium channel alphaII gene *SCN2A* in intractable epilepsies. *Neurology* 2009;73(13):1046–53. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b9cebc. PMID: 19786696.
- Lemke J.R., Riesch E., Scheurenbrand T. et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* 2012;53(8):1387–98. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03516.x. PMID: 22612257.
- Catterall W.A. Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. *Exp Physiol* 2014;99(1):35–51. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.071969. PMID: 24097157.
- Boiko T., Van Wart A., Caldwell J.H. et al. Functional specialization of the axon initial segment by isoform-specific sodium channel targeting. *J Neurosci* 2003;23(6):2306–13. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-06-02306.2003. PMID: 12657689.
- Shi X., Yasumoto S., Kurahashi H. et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations. *Brain Dev* 2012;34(7):541–5. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.09.016. PMID: 22029951.

**Вклад авторов**

- Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;  
 Ф.А. Коновалов: анализ полученных данных;  
 И.А. Акимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 А.А. Шарков: получение данных для анализа, написание текста рукописи;  
 Г.Е. Руденская: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 С.В. Михайлова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;  
 С.А. Коростелев: получение данных для анализа.

**Authors' contributions**

- E.L. Dadali: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;  
 F.A. Kononov: analysis of the obtained data;  
 I.A. Akimova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Sharkov: obtaining data for analysis, article writing;  
G.E. Rudenskaya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
S.V. Mikhaylova: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;  
S.A. Korostelev: obtaining data for analysis.

**ORCID авторов**

Е.Л. Дадали: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
Ф.А. Коновалов: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>  
И.А. Акимова: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>  
А.А. Шарков: <https://orcid.org/0000-0002-0980-2638>  
Г.Е. Руденская: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>  
С.А. Коростелев: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

**ORCID of authors**

E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
F.A. Kononov: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>  
I.A. Akimova: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>  
A.A. Sharkov: <https://orcid.org/0000-0002-0980-2638>  
G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>  
S.A. Korostelev: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.  
**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

**Статья поступила:** 12.02.2018. **Принята к публикации:** 07.06.2018.  
**Article received:** 12.02.2018. **Accepted for publication:** 07.06.2018.