

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ПОЧЕМУ СТОИТ ОБРАТИТЬСЯ К НАМ?

- квалифицированные специалисты: врачи-генетики, неврологи, эпилептологи, акушеры-гинекологи, врачи УЗД
- более 200 молекулярно-генетических исследований наследственных заболеваний, нарушений репродуктивной функции и тестов для подбора терапии в онкологии
- новейшие и высокоточные технологии геномного анализа
- короткие сроки проведения исследования
- on-line запись, информационная и консультационная поддержка 24 часа в сутки
- возможность провести анализ в любом городе России
- бесплатная курьерская доставка результатов по всей России

130 клиник-партнеров, более 250 врачей

Коллектив авторов:

Шарков А.А., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Коростелев С.А.

Дизайн - artnel@bk.ru

Медико-генетический центр

«ГЕНОМЕД»

г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5

8-800-333-45-38; mail@genomed.ru

genomed.ru

ЭПИЛЕПСИЯ

Рекомендации
для врачей
по генетическому
тестированию



Эпилепсия — это группа неврологических заболеваний, характеризующихся рецидивирующими эпилептическими судорогами. Как превалирующее неврологическое расстройство оно встречается у 3,5 – 6,5 на 1000 детей и у 10,8 на 1000 взрослых. Эпилепсия может начинаться в любом возрасте и иметь различные клинические фенотипы от инфантильных спазмов, абсансы эпилепсии, юношеской миоклонической эпилепсии у детей до симптоматических эпилепсий, преобладающих во взрослом возрасте.

Идиопатические эпилепсии, составляющие примерно 47% всех эпилепсий, как правило имеют генетическую основу с моногенным или мультифакториальным типом наследования. В то же время эпилепсия часто сочетается и с другими расстройствами. До 40% эпилепсий сочетаются с расстройствами аутистического спектра (ASD) и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) и задержкой развития. Кроме того, у пациентов страдающих эпилепсией повышен риск шизофрении, проявляющейся в виде психозов. Все такие заболевания и состояния, сочетающиеся с эпилепсией, также часто имеют генетическую природу. Поэтому представляется важным установление генетических причин таких коморбидных состояний. Это дает возможность не только постановки точного диагноза и определения прогноза для пациента, но и выбора тактики лечения.

В некоторых случаях эпилепсия сочетается с аномалиями развития, дизморфиями или специфическими признаками генетических заболеваний. Точное установление генетического дефекта у такого пациента позволяет рассчитать риск повторного рождения в семье ребенка с такой же патологией. В таких случаях, также, становится возможной пренатальная диагностика на ранних сроках беременности, что позволяет избежать рождения больного ребенка.

Вклад генетических факторов в развитие эпилепсии достаточно высок и составляет 70-80% от всех случаев. Не так давно считалось, что эпилепсия имеет преимущественно мультифакториальное наследование, но в публикациях последних лет показано, что не менее 40% эпилепсий обусловлены мутациями отдельных генов.

На сегодня определена связь с развитием эпилепсии для более чем 500 генов. Большинство из этих генов экспрессируются в головном мозге и кодируют структуры ионных каналов или нейрорецепторов, играющие жизненно важную роль в стабилизации и распространении нейронной активности.

Состояния, сопровождающиеся судорогами и задержкой развития, возникающие вследствие мутаций в отдельных генах:

1. идиопатические генерализованные эпилепсии (ранние эпилептические энcefалопатии, прогрессирующие миоклонус эпилепсии, юношеская миоклоническая эпилепсия и др.);
2. наследственные синдромы, сопровождающиеся судорогами (синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Корнелии де Ланге, синдром Мовата-Вильсона и др.);
3. болезни нарушения обмена веществ (болезни гликозилирования, пероксисомные болезни и др.);
4. пороки развития головного мозга (фокальные корковые дисплазии, голопрозэнцефалия, лиссэнцефалия и др.);
5. нейродегенеративные заболевания (нейрональный цероидный липофусциноз, лейкодистрофии, лейкоэнцефалопатии с исчезновением белого вещества и др.);
6. митохондриальные болезни.

Мутации в этих генах изменяют работу ионных каналов, нарушают процессы нейронной возбудимости, либо дифференцировки коры головного мозга, тем самым вызывая судороги. Один ген может быть связан с различными формами эпилепсии, но и один тип эпилепсии может возникнуть в результате дефектов разных генов. Сложность диагностики состоит и в том, что эпилепсия может вызываться взаимодействием нескольких генов, и такое взаимодействие не всегда может быть определено.

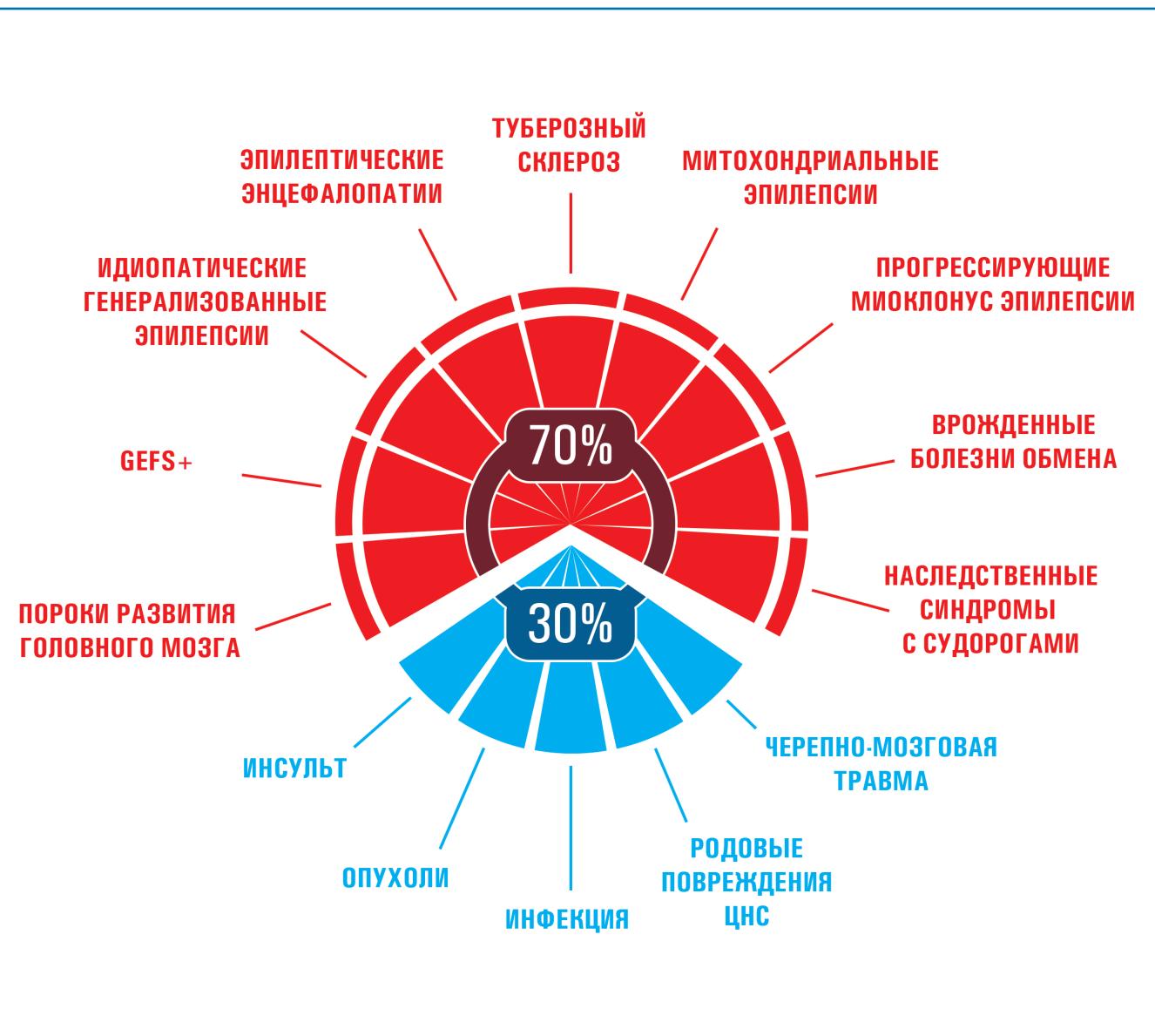
В то же время вариации числа копий генов (потеря участка хромосомы или появление дополнительной его копии) могут быть причиной заболевания. Хорошо известно, что при синдромах Вольфа-Хиршгорна, Миллера-Дикера, Паллистера-Киллиана, а также при синдроме Ангельмана, эпилепсия является одним из главных признаков.

Современные технологии позволяют диагностировать патологические изменения во многих или даже во всех генах одновременно. **Это меняет подходы к диагностике эпилепсий и дает возможность врачу обеспечить оказание помощи на новом уровне.**

В течение многих десятилетий эпилепсия считалась одним заболеванием.

Пакже существовало мнение, что большинство эпилепсий не имеет генетической природы.

Последние исследования показали, что это не так. Генетические факторы играют важную или определяющую роль примерно у 70-80% пациентов с эпилепсией.



Более 500 генов связаны с различными формами эпилепсий и судорог. Чарушения их структуры или мутации являются причиной заболевания.

Определить генетическую причину заболевания непросто. Это связано не только с большим количеством генов, но и с разными видами нарушений в них, которые приводят к потере функции гена.

Что выбрать для диагностики генетических причин эпилепсии?



Какое исследование необходимо для точного установления генетической причины заболевания?

Генетические нарушения			
Точковые мутации	Микроделеции/микродупликации Несбальансированные транслокации	Однородительские дисомии	Тринуклеотидные повторы
Один или несколько нуклеотидов	От нескольких тысяч до нескольких миллионов нуклеотидов	Наследование двух копий участка хромосомы от одного из родителей	Множественное повторение коротких фрагментов
Методы диагностики			
Таргетные методы (исследование нескольких мутаций, нескольких генов или нескольких участков хромосомы), ПЦР, секвенирование по Сэнгеру			
ОПРЕДЕЛЯЕТ	Не определяет	Не определяет	ОПРЕДЕЛЯЕТ
Высокопроизводительное секвенирование нового поколения			
ОПРЕДЕЛЯЕТ	Иногда выявляет крупные CNV. Не является рекомендованным методом.	Не определяет	Не определяет
Молекулярное кариотипирование (хромосомный микроматричный анализ)			
Не определяет	ОПРЕДЕЛЯЕТ	ОПРЕДЕЛЯЕТ	Не определяет
Мы нашли решение			
КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ «ЭПИЛЕПСИЯ»			
ОПРЕДЕЛЯЕТ	ОПРЕДЕЛЯЕТ	ОПРЕДЕЛЯЕТ	ОПРЕДЕЛЯЕТ

Комплекс состоит из ряда последовательно выполняемых полногеномных (секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ) и таргетных генетических тестов (ПЦР, детекция тринуклеотидных повторов, секвенирование по Сэнгеру для подтверждения найденных мутаций, в том числе и у родителей probanda) в соответствии с алгоритмом, основанным на анализе фенотипа пациента.

Панель «Наследственные эпилепсии»

Панель включает глубокое исследование более 560 генов, для которых определена достоверная связь с различными формами эпилепсий.

В панель входят как заболевания, в которых судорожный синдром является ведущим признаком, так и заболевания, в которых судороги являются одним из возможных проявлений.



Гены, включенные в панель отобраны на основе глубокого анализа генетических баз данных OMIM, ClinVar, CCDS, Ensembl, GENCODE, miRBase, RefSeq, VEGA и специализированных GenEpi, CarpeDB, epiGAD, The Lafora Gene Mutation Database, MeGene.

Отобранные гены перекрывают более 300 фенотипов, описанных в более чем 800 научных публикациях.

В панель включены также, некоторые гены-кандидаты, связь которых с эпилепсией вероятна.

Приоритизация генов для включения в панель определялась с помощью алгоритмов SIFT, phyloP, SiPhy, LRT, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, GERP++, PolyPhen2_HDIV, PolyPhen2_HVAR.

Собственные алгоритмы обработки и аннотации данных, в том числе с возможностью детекции CNV, позволяют увеличить процент клинически значимых находок. Панель подвергается регулярному пересмотру и обновлению списка генов согласно последним публикациям в международных базах данных.

Dиагностика эпилепсии

• Клинический и семейный анамнез

Подробный клинический анамнез может помочь подтвердить, что судороги на самом деле являются эпилептическими, а не приступами, не связанными с эпилепсией, такими как обмороки, задержка дыхания, транзиторные ишемические атаки, инсульты, аритмии или гипогликемия, которые имеют схожие проявления с эпилептическими судорогами.

Исключительно важными для диагноза являются ответы на следующие вопросы:

- Возраст дебюта эпилептических приступов
- Семиотика приступа (положение головы, глаз, движения в конечностях, напряжение или расслабление всего тела, неожиданные вздрагивания, продолженные миоклонии в конечностях).
- Начало приступа (внезапное, постепенное).
- Продолжительность приступа (секунды, минуты).
- Особенности поведения ребенка перед началом и после окончания приступа (сон/бодрствование, необычные ощущения, ажитация и др.).
- Возможные провоцирующие факторы (фебрильная температура, чтение, мелькающий свет, физическое переутомление, менструация и т. д.).
- Время суток, в которое возникает приступ (до или после пробуждения, днем, перед или после засыпания, ночью).

В дополнение к клиническому анамнезу, необходимо получить семейный анамнез, включая любые случаи возникновения судорог и другие нарушения развития нервной системы у родственников. Эта информация может помочь определить вид эпилепсии в семье, включая тип наследования и прогноз.

• Генетическое тестирование

Генетические исследования позволяют точно установить причину эпилепсии и предсказать дальнейшее развитие заболевания, подобрать правильное лечение. Информация, полученная при генетическом исследовании может быть важна и для других членов семьи, а также при репродуктивном планировании.

• Осмотр пациента

Осмотр пациента с эпилепсией в некоторых случаях позволяет получить важную для установления диагноза и определения тактики обследования информацию. В ходе осмотра могут быть выявлены врожденные пороки развития, лицевые дисморфии и другие особенности.

Например, обнаружение листовидных депигментированных пятен и подногтевых фибром у пациента с судорогами позволяет заподозрить такое состояние, как туберозный склероз и назначить такие дополнительные обследования, как КТ черепа и УЗИ сердца.

• Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

ЭЭГ — основной метод диагностики эпилепсии, позволяющий отличить ее эпилепсию от других заболеваний, не сопровождающихся формированием патологического разряда в коре большого мозга.

Длительный видео-ЭЭГ мониторинг служит наиболее точным методом диагностики эпилепсии. Видео-ЭЭГ мониторинг позволяет осуществлять не только более точную диагностику эпилепсии, но так же и контролировать результаты лечения.

• Нейровизуализация (КТ, МРТ)

При симптоматических формах эпилепсии, вызванных структурными изменениями в мозге, большую роль в диагностике так же играет нейровизуализация (преимущественно МРТ).

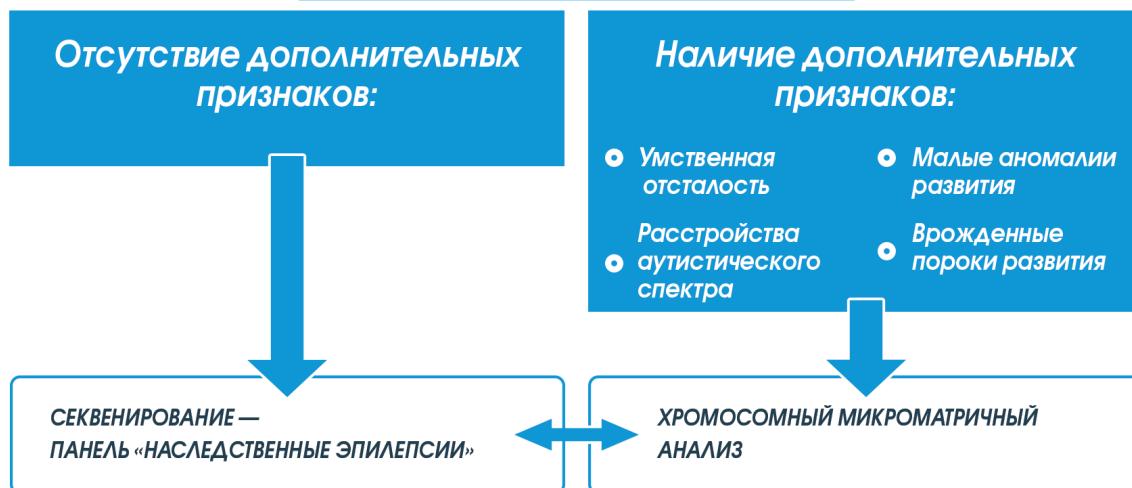
МРТ лучше дифференцирует структуру мозга и некоторые изменения (например пороки развития коры, некоторые опухоли и очаги демиелинизации).

Преимущество КТ заключается в том, что этот метод лучше выявляет кальцинаты и свежие кровоизлияния.



Алгоритм генетической диагностики у пациента с эпилепсией с использованием панели «Наследственные эпилепсии»

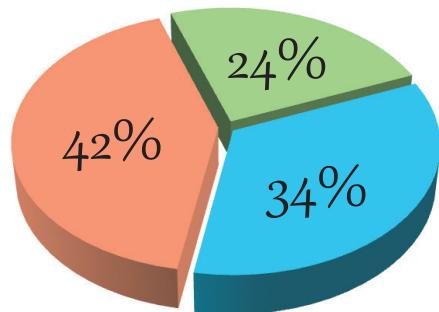
ПАЦИЕНТ С ЭПИЛЕПСИЕЙ



Патогенные изменения не найдены, но подозрение на генетическую природу эпилепсии остается?



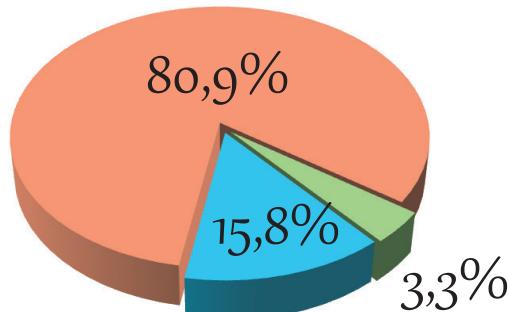
Диагностическая эффективность панели «Наследственные эпилепсии»



Обследовано 166 человек с направительным диагнозом «Эпилепсия/судороги»:

34% - причина найдена
24% - причина, возможно, найдена
42% - причина не найдена

Диагностическая эффективность хромосомного микроматричного анализа



Обследовано 1000 человек с направительным диагнозом «Эпилепсия»:

15,8% - причина найдена
3,3% - причина, возможно, найдена
80,9% - причина не найдена

Комбинация нескольких методов генетической диагностики позволяет установить причины эпилепсии в большинстве случаев.

Важность генетического тестирования при подборе лечения

Лечение эпилепсии зависит от типа судорог, возраста пациента и других факторов. В некоторых случаях понимание генетической этиологии эпилепсии может помочь в выборе наиболее подходящего варианта лечения.

В лечении эпилепсии используется большое количество противоэпилептических препаратов. Определенный тип и этиология судорог может влиять на выбор противоэпилептического препарата для каждого пациента. Например, некоторые препараты могут быть более эффективными

при инфантильных спазмах, таким образом, их прежде всего выбирают для пациентов с судорогами. Точно так же, некоторые лекарственные средства могут быть противопоказаны пациентам с определенными электроклиническими или генетическими диагнозами.

В некоторых случаях, полезным может быть изменение режима питания, включая кетогенную диету, например для пациентов с синдромом дефицита I типа транспортера глюкозы (ген SLC2A1), либо альтернативное хирургическое лечение.

Некоторые синдромы со специфическим подходом к лечению приведены в таблице ниже:

НАРУШЕНИЕ	ГЕНЫ	ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ
Синдром Альперса и другие нарушения, связанные с геном POLG	POLG	Противопоказана вальпроевая кислота
Синдром дефицита креатина	SLC6A8, GAMT, GATM	Оральный прием креатина
Синдром Драве	SCN1A	Вальпроат натрия, клобазам, стирипентол, леветирацетам, топирамат/ Избегать блокаторов натриевых каналов
Синдром дефицита транспортера глюкозы (GLUT1)	SLC2A1	Показана кетогенная диета
Пиридоксаль-5'-fosfat-зависимая эпилепсия	PNPO	Высокие дозы пиридоксаль-5-фосфата
Пиридоксин-зависимая эпилепсия\ Судороги, реагирующие на фолиевую кислоту	ALDH7A1	Высокие дозы пиридоксина и фолиевой кислоты
Болезнь Лафора	NHLRC1 , EPM2A, EPM2B	Избегать приема блокаторов натриевых каналов, фенитоина
Болезнь Унферрихта-Лундборга	EPM1, CSTB	Избегать приема блокаторов натриевых каналов, фенитоина и ГАМК-эргических препаратов
Синдром Веста	TSC1, TSC2, CDKL5, ARX, STXBP1, MEF2C SCN8A	Вигабатрин, гормональная терапия Дифенин

Rезультаты генетических тестов: описание и значение

Существует три возможных результата генетического тестирования: положительный результат, отрицательный результат или вариант неизвестного значения (ВНЗ).

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ:

Положительный результат генетического исследования указывает на то, что обнаруженная мутация с высокой вероятностью является причиной нарушений у пациента. Как правило, эти мутации ранее уже были описаны у пациентов, клинические проявления у которых были сходными. Сходство клинических проявлений и геномных нарушений предполагает и сходные эффекты от приема противоэпилептических препаратов. Этот тезис и лежит в основе генотип-ориентированного подхода к терапии эпилепсий. Положительный результат генетического исследования позволяет также определить тип наследования заболева-

ния, на основании чего может быть предложено обследование родственников probanda. На важность обследования родственников указывают также такие особенности некоторых мутаций, как неполная пенетрантность и варьирующая экспрессивность. Положительный результат некоторых исследований требует подтверждения референсным методом. Например, положительный результат, полученный при анализе генов панели «Наследственные эпилепсии» требует подтверждения секвенированием по Сэнгеру. Как правило после получения положительного результата дальнейшие генетические исследования не требуются и в большинстве случаев врач получает возможность поставить клинический диагноз.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ:

Отрицательный результат генетического исследования указывает на то, что при использовании тех или иных методов вариаций, которые могли бы быть связаны с клиническими проявлениями у обследуемого обнаружено не было.

Это могло произойти по нескольким причинам: (1) у пациента имеется мутация в гене, не включенном в панель, (2) у пациента имеется мутация, но ген на сегодняшний день не картирован, (3) пациент имеет тип мутации, не определяемый данным

генетическим тестом, (4) у пациента не наследственная форма эпилепсии.

Таким образом, отрицательный результат не исключает генетических причин эпилепсии. Получение отрицательного результата исследования является важной вехой в диагностическом поиске, поскольку приводит к более тщательной оценке клинической картины, фенотипа пациента, что может потребовать проведения дополнительных клинических исследований. Отрицательный результат исследования не позволяет определить прогноз и скорректировать терапию.

ВАРИАНТ НЕИЗВЕСТНОГО ЗНАЧЕНИЯ:

Неизвестное клиническое значение имеют варианты, которые либо ранее не были описаны у пациентов с подобными клиническими проявлениями, однако оказывающие значимое влияние на структуру белка. К ним же могут быть отнесены варианты вызывающие фенотипические и клинические проявления лишь частично перекрывающиеся с наблюдаемыми у probanda, либо ранее описанная патогенная мутация, но встречающаяся в гомозиготном или компаунд гетерозиготном состоянии.

При выявлении варианта с неизвестным клиническим значением (ВНЗ) должно быть рекомендовано обследование родителей и других родственников, для уточнения его патогенности. Важное значение имеет обнаружение подобного варианта у родственников имеющих сходные клинические проявления.

В этом случае может быть сделан вывод о том, что обнаруженный вариант скорее всего является причиной заболевания. Чем больше число пораженных членов семьи с ВНЗ, тем больше вероятность того, что ВНЗ является патогенным.

Таким образом, при получении результата генетического исследования необходимо обращать внимание на рекомендации по подтверждению обнаруженных вариантов референсным методом, обследованию родителей и других родственников, а в случае получения отрицательного результата — повторной тщательной оценки клинической картины и фенотипа пациента с привлечением, при необходимости, врачей других специальностей.

Неонатальные судороги

Клинический пример: мальчик, 3 года

Роды и беременность без особенностей. С 20 дней жизни наблюдались мультифокальные клонические судороги, длительностью до 1 минуты, несколько раз в день — неонатальные судороги. В неврологическом статусе в 1 месяц — диффуз-

ная гипотония, снижение зрительного контакта, дисфагия. По ЭЭГ — замедление фоновой ритмики с генерализованными 2-3 Гц комплексами спайк-медленная волна, которые сопровождали приступы.

Фармакоанамнез:

Пиридоксин — без эффекта.

Фенобарбитал — с кратковременным эффектом.

Фенитоин — учащение приступов.

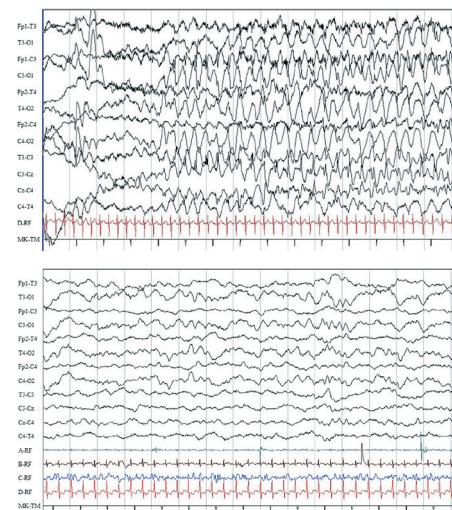
На фоне в/в введения Кеппры судороги были немедленно остановлены, при последующем пероральном приеме была достигнута ремиссия по приступам. В неврологическом статусе наблюдались гипотония и умеренная психо-моторная задержка. При продолженном видео-ЭЭГ мониторинге эпилептиформная активность не регистрировалась, ритм замедленный, дезорганизованный.

На МРТ головного мозга — без клинически значимых изменений.

При осмотре: грубая очаговая неврологическая симптоматика в виде спастического тетрапареза, с элементами экстрапирамидной ригидности в руках, спинно-церебеллярной атаксии, гиперсаливации и снижении глоточного и небного рефлексов.

В возрасте 26 месяцев терапия была отменена. При осмотре через 7 месяцев сохранялась ремиссия по приступам, также наблюдались небольшой страбизм, умеренная психомоторная задержка с общей гипотонией. Речь — лепет. Понимание речи плохое.

Последнее ЭЭГ (33-месячного возраста) показывает замедление фоновой активности без эпилептиформной активности.



При экзомном секвенировании ДНК была выявлена гетерозиготная de novo мутация [c. [922A>T], p. [Lys308 *]] в гене STXBP1, приводящая к преждевременному формированию стоп-кодона. Мутация была валидирована секвенированием по Сэнгеру. Клинические особенности пациента, соответствуют раннее описанным случаям больных с мутациями в гене STXBP1 (ранняя эпилептическая энцефалопатия с тоническими и клоническими судорогами и умственной отсталостью).

Пороки развития коры головного мозга

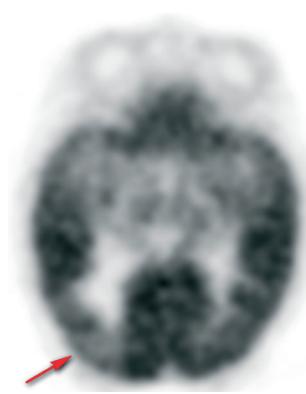
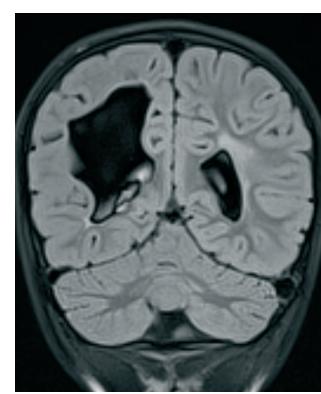
Клинический пример: девочка, 5 лет

Семейный анамнез по эpileпсии не отягощен. Роды срочные, путем кесарева сечения. По шкале Апгар 8/9 баллов. В развитии до 1 года не отставала, после года — задержка психического развития, речи. Родители отмечают частые эпизоды агрессии у ребенка. В анамнезе неоднократные ОНМК в обеих гемисферах. Левосторонний гемипарез.

Приступы с 1 года по типу застывания с поворотом головы влево и вторично-генерализованными судорогами. Приступы ежедневные с частотой до 5-6 раз в сутки.

При МРТ головного мозга выявляли постишемические очаговые изменения. Было подозрение на врожденный порок развития головного мозга с формированием порэнцефалической кисты и участками дизгирии правой гемисфера.

По данным ПЭТ с глюкозой (проведенного через 3-4 часа после приступа) в правой гемисфере выявляется участок гипометаболизма, соответствующий зоне локализации предполагаемой кисты.



При длительном видео-ЭЭГ мониторинге регистрировалось умеренное замедление и дезорганизация фоновой ритмики бодрствования и сна. Также регистрировалась эпилептиформная активность в вертексной и левой центральной областях, и продолженная эпилептиформная активность в виде комплексов пик-медленная волны в правых задних отделах, что соответствовало данным МРТ и ПЭТ головного мозга.

При секвенировании ДНК выявлена гетерозиготная мутация в гене COL4A1 [chr13:110831305del18, p.Pro803_Gly808del]. Гетерозиготные мутации в гене COL4A1 описаны у пациентов с заболеванием мелких сосудов мозга с кровотечениями (OMIM: 607595), наследственной ангиопатией с нефропатией, аневризмами и мышечными судорогами (OMIM: 611773) и **порэнцефалией, тип 1** (OMIM: 175780).

Таким образом, проведенное дообследование подтверждает наличие порэнцефалии — врожденного порока развития головного мозга — и влияет на тактику хирургического вмешательства.

Эпилептические энцефалопатии

Клинический пример: мальчик, 2 года 10 мес.

Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Беременность и роды без особенностей. С 1,5 месяцев жизни - серийные инфантильные спазмы, в последствие присоединились генерализованные тонико-клонические судороги. **Фармакорезистентность.**

С раннего детского периода: задержка психомоторного развития, выраженная диффузная гипотония и микроцефалия. Кроме того, обращали на себя внимание бледный цвет лица, всегда открытый рот, высунутый язык, прогнатия, широкие межзубные промежутки, частый смех/улыбка.

MPT головного мозга — без особенностей. При неоднократ-

ном проведении ЭЭГ-видео мониторинга в 8 месяцев отклонений от нормы биоэлектрической активности головного мозга не выявлено. С 2 лет регистрировался ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление».

Нарушения обмена веществ, синдромы Ретта и Ангельмана исключены.

При проведении ДНК-анализа выявлена мутация c.349 dupT в гетерозиготном состоянии в гене CDKL5, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременному формированию стоп-кодона.

Клинический пример: мальчик, 1 год 1 мес.

Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Беременность и роды без особенностей. С 9 месяцев жизни дебют серийных экстензорных инфатильных спазмов, в последующем присоединились флексорные инфантильные спазмы и генерализованные тонико-клонические судороги. **Фармакорезистентность.**

С раннего детского периода наблюдались задержка психомоторного развития, гипотония и микроцефалия.

При осмотре: глубоко посаженные глаза, широкий рот с высунутым языком и заостренный нос, эпизоды неадекватного

смеха.

При проведении ЭЭГ-видео мониторинга в 9 месяцев регистрировали в основном незрелую фоновую ритмику сна, без четкой эпилептиформной активности и паттернов, характерных при синдроме Ангельмана.

MPT головного мозга — без особенностей.

Кариотип — 46,XY. При проведении хромосомного микроматричного анализа выявлена микроделеция в области хромосомы 15q11.2-q13.1, описанная у больных с **синдромом Ангельмана**.

Прогрессирующие миоклонус эпилепсии

Клинический пример: мальчик 5 лет

Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Беременность и роды - без особенностей. Темпы раннего моторного развития ребенка соответствовали норме. Психо-речевое развитие протекало с задержкой. В 1 год ребенок не произносил ни слов, ни слогов. Дебют приступов в 1 год 1 месяц в виде миоклоний век и серийных и одиночных «кивков».

На **MPT головного мозга** — без клинически значимых изменений.

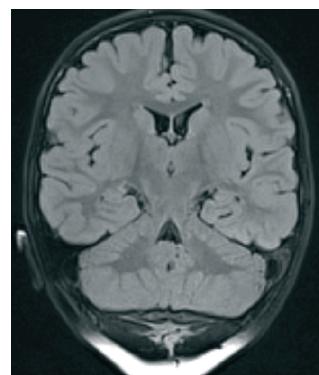
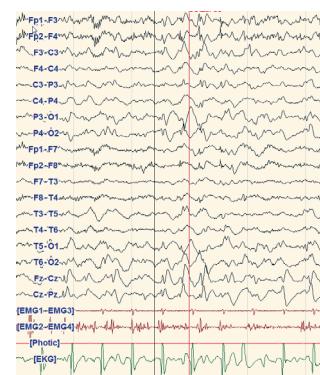
При осмотре: грубая очаговая неврологическая симптоматика в виде спастического тетрапареза, с элементами экстрапирамидной ригидности в руках, спино-церебеллярной атаксии, гиперсаливации и снижении глоточного и небного рефлексов.

Дизморфические черты строения лица: глазной гипертрофизм, карпий рот, высокое небо, длинный фильтр. Речь, а также навыки опрятности и самообслуживания, отсутствовали. Отмечались продолжительные миоклонии в мышцах рук и ног, больше справа.

Учитывая повышенный порог стигматизации, в качестве первого диагностического теста был проведен хромосомный микроматричный анализ, в результате которого была выявлена микроделеция в области хромосомы 7q11.21 размером 8769 п.н. В область делеции попадал ген KCTD7, ответственный за возникновение миоклонус-эпилепсии 3 типа.

Учитывая, что заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, для подтверждения диагноза был проведен скрининг

При проведении ЭЭГ мониторирования основной ритм не выявлялся, фоновая ритмика грубо замедлена. Эпилептиформная активность регистрировалась в вертексных регионах высоким индексом, нередко принимая генерализованный характер.



гена KCTD7, была выявлена ранее неописанная мутация 383A>C (Gln128Gly) в 3 экзоне гена.

При обследовании родителей probanda выявлено гетерозиготное носительство мутаций в гене KCTD7. Таким образом, ребенок оказался компаунд-гетерозиготой по двум ранее неописанным мутациям в гене, ответственном за возникновение миоклонус-эпилепсии 3 типа.