

## Редкий клинический случай синдрома Коэна и ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (тип 52) у 2-летней девочки

А.С. Ольшанская<sup>1</sup>, А.В. Дюжакова<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>2</sup>, Д.В. Дмитренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Контакты: Анна Сергеевна Ольшанская annaolsh@mail.ru

Авторами представлены краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и клиническое наблюдение девочки с редким моногенным заболеванием — синдромом Коэна и ранней младенческой эпилептической энцефалопатией. Проанализированы проблемы дифференциальной диагностики синдрома Коэна и других нейроокулокожных заболеваний.

**Ключевые слова:** синдром Коэна, младенческая эпилептическая энцефалопатия, нейроокулокожные синдромы, дифференциальная диагностика

**Для цитирования:** Ольшанская А.С., Дюжакова А.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Редкий клинический случай синдрома Коэна и ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (тип 52) у 2-летней девочки. Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):35–41.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-35-41

### A RARE CASE OF COHEN SYNDROME AND EARLY INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY (TYPE 52) IN TWO-YEAR-OLD GIRL

A.S. Olshanskaya<sup>1</sup>, A.V. Dyuzhakova<sup>1</sup>, N.A. Shnayder<sup>2</sup>, D.V. Dmitrenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

<sup>2</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia

The authors presented short review of Russian and foreign literature and clinical case of the girl with a rare monogenic disease Cohen syndrome and early infantile epileptic encephalopathy. Problems of differential diagnosis of Cohen syndrome with other neuro-oculocutaneous diseases are analyzed.

**Key words:** Cohen syndrome, infantile epileptic encephalopathy, neuro-oculocutaneous syndromes, differential diagnosis

**For citation:** Olshanskaya A.S., Dyuzhakova A.V., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. A rare case of Cohen syndrome and early infantile epileptic encephalopathy (type 52) in two-year-old girl. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):35–41.

#### Введение

Синдром Коэна — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением центральной нервной системы (ЦНС) и органа зрения, ожирением и деформацией костей. Заболевание обусловлено мутацией в гене *COH1 (VPS13B)*, который расположен на коротком плече хромосомы 8 в локусе 8q22 (OMIM: 216550) [10].

Уровень заболеваемости синдромом Коэна оценить сложно, так как в большинстве стран описаны лишь единичные случаи и заболевание считается редким. Всего в литературе описано не более 200 пациентов с синдромом Коэна, большая часть из которых проживают в Финляндии, Великобритании и поселении амишей в США [2, 5, 11]. К недооценке истинной

встречаемости данной патологии также может приводить выраженный меж- и внутрисемейный клинический полиморфизм, затрудняющий ее диагностику (см. таблицу).

Впервые синдром был описан М. Cohen и соавт. в 1973 г. У пациентов были отмечены мышечная гипотония, туловищный тип ожирения, умственная отсталость, дисморфии лица и конечностей, аномалии органа зрения [1]. Однако на сегодняшний день клинические проявления синдрома Коэна характеризуются большей вариабельностью и мультисистемностью. Наиболее часто встречаются поражения органа зрения, ЦНС, опорно-двигательного аппарата, челюстно-лицевой дисморфизм, гематологические нарушения [18].

Клинические проявления синдрома Коэна

Clinical manifestations of Cohen syndrome

Орган/система Organ/system	Характер поражения Type of lesions
Центральная нервная система Central nervous system	Микроцефалия, церебеллярная гипоплазия, увеличение мозолистого тела, умственная отсталость, задержка речевого развития Microcephaly, cerebellar hypoplasia, enlarged corpus callosum, mental retardation, speech delay
Челюстно-лицевая система Maxillofacial area	Укороченный филтрум, гипоплазия верхней челюсти, макродонтия центральных зубов, открытый рот, «готическое» нёбо, выступающая переносица, закругленный кончик носа в виде клюва Shortened philtrum, maxillary hypoplasia, macrodontia of the central teeth, open mouth, high-arched palate, prominent root of the nose, beak-shaped nose
Лор-органы ENT organs	Ларингомалиция, ларингеальный стеноз, стеноз голосовых связок, сенсоневральная тугоухость Laryngomalacia, laryngeal stenosis, vocal cord stenosis, sensorineural hearing loss
Орган зрения Eyes	Миндалевидный, антимонголоидный разрез глаз, волнообразная форма верхнего века, птоз, хориоретинальная дистрофия, прогрессирующая миопия, макулопатия по типу «бычьего глаза», никталопия, пигментный ретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва, косоглазие, гипертелоризм Almond-shaped eyes, antimongoloid slant, wave-shaped upper eyelid, ptosis, chorioretinal degeneration, progressive myopia, bull's eye maculopathy, nyctalopia, retinitis pigmentosa, cataract, optic nerve atrophy, strabismus, hypertelorism
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Пролапс митрального клапана, васкулопатия (тромбозы церебральных сосудов) Mitral valve prolapse, vasculopathy (cerebral vascular thrombosis)
Позвоночник Spine	Поясничный лордоз, грудной сколиоз Lumbar lordosis, thoracic scoliosis
Кожа, волосы Skin, hair	Гиперэластичность кожи, длинные толстые ресницы, густые толстые волосы на голове и бровях, синофриз, повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, инфекции кожи, поперечная ладонная складка Hyperelastic skin, long thick eyelashes, thick hair, bushy eyebrows, synophrys, increased UV-sensitivity of the skin, skin infections, transverse palmar crease
Скелетно-мышечная система Musculoskeletal system	Узкие руки, укорочение пястных костей, узкие ноги, укорочение плюсневых костей, невысокий рост, мышечная гипотония, сандалевидная щель, вальгусная стопа, гипермобильность суставов Narrow hands and feet, shortened metacarpals and metatarsals, short stature, muscular hypotonia, sandal gap, valgus foot, joint hypermobility
Эндокринная система Endocrine system	Задержка полового созревания, дефицит соматотропного гормона, туловищный тип ожирения, снижение толерантности к глюкозе Delayed puberty, growth hormone deficiency, central obesity, impaired glucose tolerance
Кровь Blood	Лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения Leukopenia, neutropenia, granulocytopenia, thrombocytopenia
Мочевыделительная система Urinary system	Ацидурия Aciduria

Ген *COH1* был впервые картирован в 1994 г. финскими исследователями, но только в 2003 г. в Финляндии была установлена связь этого гена с синдромом Коэна [10, 17]. Описано более 22 ответственных мутаций, включающих нонсенс-, миссенс-, индел-мутации и мутации сайта сплайсинга. Ген *COH1* отвечает за синтез белка периферической мембраны VPS13B, который обеспечивает целостность аппарата Гольджи, играет существенную роль в регуляции везикулярного транспорта, внутриклеточной сортировки

белков и гликозилировании [13]. Экспрессионный анализ показал максимальный уровень экспрессии VPS13B в нейронах коры головного мозга [15]. В экспериментах сниженная экспрессия белка приводит к уменьшению количества нейронов в культуре клеток гиппокампа, что может объяснить эпилептические приступы и умственную отсталость при синдроме Коэна, а нарушения гликозилирования могут являться причиной аномального распределения подкожного жира [1]. Поражение органов зрения (см. таблицу)



**Рис. 1.** Дистрофия сетчатки по типу «бычьего глаза» при синдроме Коэна  
Fig. 1. Bull's-eye macular dystrophy in patients with Cohen syndrome

встречается у всех описанных пациентов с синдромом Коэна. Миопия и прогрессирующая пигментная ретинопатия — самые частые глазные аномалии. Миопия, как правило, развивается в возрасте от 5 лет и со временем достигает высокой степени (более 7 диоптрий) [4]. Нарушение адаптации к темноте, ночная слепота (никталопия) чаще всего регистрируются после 7 лет. Кроме того, возможно развитие таких нарушений, как дистрофия сетчатки, катаракта, деструкция стекловидного тела, атрофия зрительного нерва, астигматизм, колобома радужки, врожденный птоз века [16]. Дистрофия сетчатки заметно прогрессирует по степени тяжести с течением времени, у многих пациентов развивается макулопатия, напоминающая бычий глаз (рис. 1) [9].

Поражение ЦНС при синдроме Коэна наиболее часто представлено микроцефалией, задержкой психического и речевого развития. Для большинства пациентов старше 5 лет характерна электроэнцефалограмма без признаков эпилептиформной активности, однако возможно развитие эпилепсии, требующей назначения антиэпилептической терапии [8]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у части больных выявлено увеличение размеров мозолистого тела [6].

У младенцев с синдромом Коэна часто возникают проблемы с кормлением и дыханием в первые дни жизни, вероятно, связанные с мышечной гипотонией, которая присутствует у всех детей в возрасте до 1 года и, по-видимому, со временем регрессирует независимо от проводимого лечения. Механизм мышечной гипотонии неизвестен, однако предполагается, что она является следствием поражения ЦНС [6].

Черепно-лицевые аномалии обычно включают толстые волосы на голове и бровях, пышные длинные

ресницы, косые глазные щели (миндалевидные глаза), косоглазие, закругленный кончик носа (нос в виде клюва), гладкую или укороченную область между носом и верхней губой (укороченный филтрум), гипоплазию верхней челюсти и макродентию центральных зубов. Сочетание последних 3 признаков нередко приводит к приоткрытию рта, несмотря на полное смыкание челюстей [4, 14]. Верхние и нижние конечности у пациентов с синдромом Коэна, как правило, узкие, непропорционально длинные, пальцы кистей тонкие. Отмечаются гиперподвижность суставов рук, ног, сандалевидная щель на стопах, поперечная ладонная складка. После полового созревания у некоторых детей развивается кифосколиоз [7]. Помимо этого, во время пубертата у пациентов скачкообразно нарастает масса тела и развивается характерное туловищное ожирение [12]. Поражение кожи в целом не характерно для синдрома Коэна, однако командой дерматологов описаны 2 пациента с данным синдромом, у которых наблюдались диффузные гиперпигментированные пятна на коже по линиям Блашко [3].

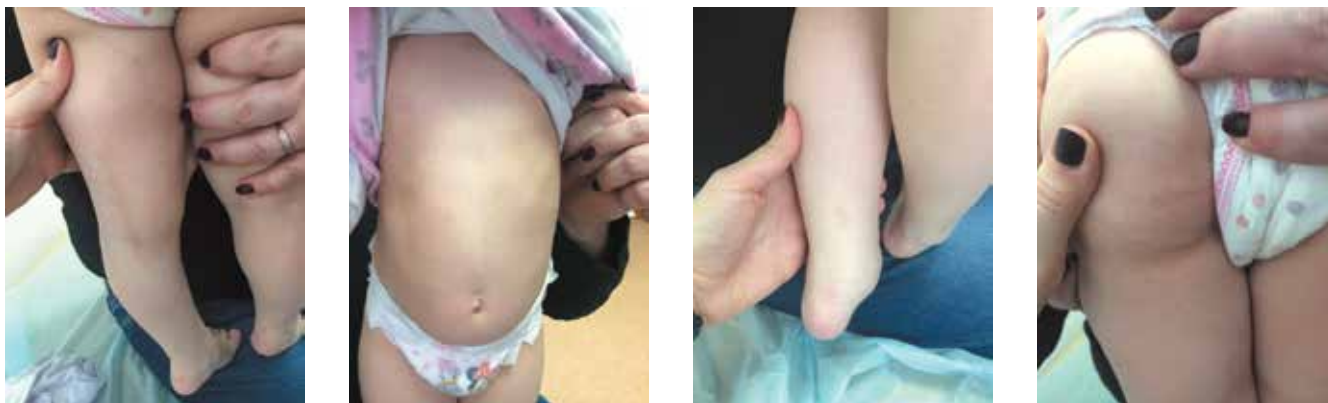
Из лабораторных показателей часто отмечают нейтропению (более 70 %), которая приводит к частым рецидивирующим инфекционным заболеваниям [5]. Синдром Коэна устанавливается на основании клинических проявлений, но единых диагностических критериев на сегодняшний день не существует. Если клинические особенности являются неубедительными, идентификация биаллельных патогенных вариантов в гене *COH1* при молекулярно-генетическом тестировании подтверждает диагноз [18]. Дифференциальная диагностика синдрома Коэна проводится с синдромами Прадера—Вилли, Барде—Бидля, Альстрема, Ангельмана, Марфана, Сотоса, а также с нейрофиброматозом, синдромом кошачьего крика.

Общее состояние здоровья пациентов, как правило, хорошее, и, несмотря на то что у большинства из них имеется нейтропения и есть риск развития тяжелых инфекций, госпитализации происходят редко. Пациенты могут жить дома или в специальных учреждениях, но во взрослом возрасте они будут нуждаться в надзоре и помощи в быту. Что касается длительности их жизни, на сегодняшний день неизвестно ни одного случая ранней смерти.

Представляем клинический случай синдрома Коэна с неблагоприятным течением у девочки 2 лет.

#### Клинический случай

**Пациентка А., 2 лет, в ноябре 2016 г. впервые консультирована неврологом неврологического центра Университетской клиники (НЦ УК) с жалобами (со слов родителей) на частые подергивания мышц конечностей и туловища в период бодрствования с падением при нарушении равновесия; ежедневные фебрильные и афебрильные тонико-клонические приступы вариабельной**



**Рис. 2.** Поражение кожи и туловищный тип ожирения у 2-летней пациентки А. с синдромом Козна. Фотографии сделаны авторами, объяснение в тексте

**Fig. 2.** Skin lesions and central obesity in a 2-year-old female patient with Cohen syndrome. Photos were taken by the authors; explanations are provided in the text

продолжительности с нарастанием частоты и длительности в течение последних полутора лет до 20–30 мин (с тенденцией к статусному течению); приступы с кратковременным нарушением контакта ребенка с окружающими и заведением глаз вверх; диффузную мышечную гипотонию с пошатыванием при ходьбе и при вертикализации, хотя девочка может самостоятельно садиться, вставать и ходить; негрубую задержку речевого развития; появление затруднения дыхания во время пробуждения от ночного сна. Из анамнеза: девочка (пробанд) — 2-й ребенок у матери, рождена от 2-го брака, имеет старшую сестру (сибса) от 1-го брака матери, клинически здоровую (18 лет). Сибс имеет пятна гиперпигментации на коже с рождения. Пробанд рождена в возрасте матери 36 лет, течение беременности без особенностей. Родоразрешение путем кесарева сечения на сроке гестации 39 нед по показаниям со стороны матери. До 5 мес развивалась по возрасту, после вакцинации адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной через несколько дней неоднократно отмечалось увеличение температуры тела до 37,2 °C с развитием генерализованного судорожного приступа без апноэ продолжительностью от 5 до 10 мин. После повторного приступа, верифицированного фельдшером скорой медицинской помощи, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии педиатрического стационара, но на 2-е сутки госпитализации переведена в инфекционное отделение, где получала антибиотикотерапию, иммуномодулирующую терапию, антипиретики. После выписки из стационара приступы рецидивировали, несмотря на прием антиконвульсантов (вальпроат). В связи с рецидивирующим характером приступов менялась антиэпилептическая терапия под контролем невролога-эпилептолога. В этом же году в ходе обследования в условиях детской больницы Федерального медико-биологического агентства России (г. Москва) пациентке впервые проведена МРТ головного мозга, по результатам которой структурных изменений не выявлено. Ухудшение

состояния девочки родители отмечали с августа 2016 г. в виде учащения приступов до 1 раза в 2 нед с увеличением их продолжительности до 30 мин и более, как фебрильных, так и афебрильных, с частыми введениями раствора диазепама внутримышечно. Пациентка консультирована генетиком Красноярского медико-генетического центра, заподозрен нейрофиброматоз 1-го типа в связи с наличием у ребенка на коже правой ноги и ягодице пятен гиперпигментации.

При осмотре: состояние ребенка удовлетворительное, девочка спокойна, любознательна, интересуется игрушками. Походка неустойчивая, раскачивающаяся, в положении стоя покачивается, использует дополнительные точки опоры, опираясь руками об окружающие предметы, поясничный лордоз усилен, несколько выступающий вперед живот. Лепечет, но речь невнятная из-за дизартрии. На коже левого бедра имеется крупное пятно гиперпигментации с четкими неровными краями размером 17 × 8 см, на коже левой голени и ягодицы — 2 мелких пятна такого же характера размером 1,0 × 0,7 см и 0,5 × 0,7 см, на передней брюшной стенке — единичное крупное депигментированное пятно с нечеткими неровными краями размером 15 × 9 см (рис. 2).

Гипертелоризм, дыхание через приоткрытый рот, нижняя челюсть в вертикальном и горизонтальном положении ребенка слегка отвисает, нарушение роста зубов с диастемами, крупные передние резцы, негрубая одутловатость лица без четкого гарголизма. За молотком следит, недоведение глаз вверх, легкая асимметрия глазных щелей за счет уменьшения слева. Нижняя лицевая диплегия, рот приоткрыт, мягкое нёбо и язык гипотоничны, глоточные рефлексы снижены с обеих сторон. Миопатоподобная походка, мышечный тонус гипотоничный в мышцах конечностей и аксиальной мускулатуре, мышечная сила негрубо диффузно снижена, преимущественно на уровне дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Рефлексы с верхних конечностей снижены, ахилловы несколько повышены с обеих сторон.



**Рис. 3.** Электроэнцефалограмма 2-летней пациентки А. с синдромом Коэна  
**Fig. 3.** Electroencephalogram of a 2-year-old female patient with Cohen syndrome

Походка неустойчивая из-за мышечной гипотонии. Расстройств чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет.

Высокоразрешающая МРТ головного мозга: характерных признаков нейрофиброматоза 1-го типа не выявлено.

Электроэнцефалография: зарегистрирован паттерн диффузной пик-волновой активности (рис. 3).

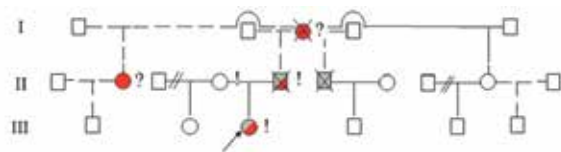
Эхокардиография: дополнительная хорда в полости левого желудочка, трикуспидальная регургитация I степени, регургитация на клапане легочного ствола приклапанная, патологических потоков не зарегистрировано.

Пациентка и ее родители дополнительно проконсультированы по протоколу наследственных нейроокулокожных синдромов офтальмологом НЦ УК. Объективно оба глаза: веки без нарушений, края не утолщены. Патологического отделяемого нет. Конъюнктивы век, глазного яблока бледно-розовая, спокойная. Роговица сферическая прозрачная, блестящая. Радужка в цвете не изменена, без нарушений. Передняя камера средней глубины, равномерная, влага прозрачная. Зрачок в центре, реакция на свет живая, равномерная. Хрусталик и стекловидное тело прозрачные. Глазное дно обоих глаз: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосудистый пучок в центре. Ход и калибр сосудов не изменены, вены полнокровные. В макулярной области и по периферии без очагов. В ходе офтальмологического осмотра родителей пациентки патологии со стороны глаз не выявлено.

Дополнительно осмотрена кожа родителей. У отца пробанда выявлены единичные пятна гиперпигментации. Наибольшее пятно выявлено в паховой области и в области мошонки, линейного характера, с зонами светлой кожи между линейными пятнами гиперпигментации, размером  $3,0 \times 1,7$  см. На коже спины в области правой лопатки единичное пятно гиперпигментации, овальной формы с четкими ровными границами, размером  $2,5 \times 2,0$  см.

Данные анамнеза, клинического исследования (нервная система, кожа, органы зрения), нейрорадиологического (МРТ) и нейрофизиологического (видеоэлектроэнцефалографический мониторинг) исследований позволили усомниться в правомочности диагноза нейрофиброматоза 1-го типа и послужили показанием к проведению ДНК-диагностики (секвенирование экзона), которая была выполнена в лаборатории «Геномед» (г. Москва). Забор крови на исследование был осуществлен 15.12.2016, результаты исследования представлены 01.05.2017. По данным ДНК-диагностики у девочки уточнен клинический диагноз эпилепсии, которая в настоящем клиническом случае имеет полигенную этиологию и обусловлена мутацией гена *SCN1B* на хромосоме 19 (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, тип 52, OMIM: 617350), а также гена *SCN1A* на хромосоме 8 (синдром Коэна, OMIM: 216550), что является отягощающим фактором и объясняет фармакорезистентность эпилепсии у пациентки. Диффузная мышечная гипотония также является характерным симптомом для обоих выявленных моногенных заболеваний у ребенка и объясняет развитие миопатоподобного синдрома. Выявленная мутация гена *SCN1B* на хромосоме 19 не только приводит к нестабильности возбудимости мембраны нейронов, что служит причиной фебрильных и афебрильных эпилептических приступов у ребенка, но и является причиной нестабильности возбудимости клеток проводящей системы сердца, включая семейную фибрилляцию предсердий и синдром Бругада. В связи с этим при повторной консультации в НЦ УК дополнительно уточнен семейный анамнез пациентки по нарушению ритма сердца и случаям внезапной смерти в родословной.

Бабушка пробанда по отцовской линии умерла в возрасте 50 лет, страдала сахарным диабетом 2-го типа, но умерла внезапно; имела 4 детей, рожденных от разных мужчин. У ее старшей дочери (41-летней тети пробанда



? – вероятное носительство мутации гена *SCN1B*/probable carrier of the *SCN1B* gene mutation  
! – осмотрена неврологом и офтальмологом неврологического центра Университетской клиники/examined by a neurologist and an ophthalmologist of the Neurological Center at the University Clinic

- – синдром Коэна/Cohen syndrome
- – семейная фибрилляция предсердий/familial atrial fibrillation
- – пробанд/proband

**Рис. 4.** Схема родословной пробанда (пациентки А., 2 лет) с синдромом Коэна

**Fig. 4.** Pedigree chart of the proband (2-year-old female patient) with Cohen syndrome

по отцовской линии, старшей сестры отца пробанда) отмечается неуточненное заболевание сердца; она имеет 1 сына 23 лет. Отец пробанда, доступный для осмотра в 38 лет при первичной консультации в НЦ УК, – 2-й ребенок в семье, погиб в дорожно-транспортном происшествии при неуточненных обстоятельствах в возрасте 39 лет в период ожидания результатов ДНК-диагностики своей дочери. Со слов матери пробанда, при аутопсии у него отмечена выраженная гипотония миокарда: при взвешивании сердце было распластанным на весах, хотя видимых повреждений не отмечено (результаты гистологического исследования миокарда не представлены). Младший брат отца пробанда – 3-й ребенок в семье, внезапно погиб в дорожно-транспортном происшествии при неуточненных обстоятельствах в возрасте 33 лет; имеет 10-летнего сына. Младшая сестра отца пробанда – 4-й ребенок в семье, в настоящее время ей 27 лет, клинически здорова, имеет 2 сыновей (2 и 6 лет), рожденных от разных отцов. Все члены родословной ранее у кардиолога-аритмолога не наблюдались, мониторинг электрокардиографии по Холтеру не проводился. Схема родословной представлена на рис. 4.

### Обсуждение

Таким образом, представленный клинический случай является уникальным, поскольку пробанд (2-летняя девочка с фармакорезистентной эпилепсией с фебрильными и афебрильными приступами и диффузной мышечной гипотонией) имеет 2 моногенных

заболевания, что ранее не описывалось в доступной отечественной и зарубежной литературе. Кроме того, обращает на себя внимание весьма вариабельный клинический фенотип моногенных заболеваний, наследуемых от отца пробанда. Так, бабушка, отец и дядя пробанда, высоковероятно являющиеся носителями мутации гена *SCN1B*, не имели эпилептических приступов, однако погибли от внезапной сердечной смерти. Отец пробанда также, вероятно, имел более мягкое течение синдрома Коэна по сравнению с таковым у своей дочери (пробанда). Имея негрубые челюстно-лицевые аномалии, туловищный тип ожирения и поражение кожи, но не имея клинически значимой мышечной гипотонии скелетной мускулатуры и поражения органов зрения, мужчина регулярно проходил медицинский осмотр, поскольку на момент первичной консультации в НЦ УК являлся военнослужащим.

Выявленная у пробанда патология характеризуется тяжелым течением и требует комплексного подхода к терапии и динамическому наблюдению мультидисциплинарной бригадой специалистов, включая невролога-эпилептолога, офтальмолога, эндокринолога, кардиолога-аритмолога, ортопеда, гематолога, дерматолога, оториноларинголога. Учитывая клинический полиморфизм синдрома Коэна, который нередко затрудняет его диагностику, для уточнения семейного характера передачи заболевания всем родственникам группы риска необходимо дополнительно провести молекулярно-генетическое исследование (методом прямого секвенирования) для поиска мутации в соответствующем гене *SCN1B*. Все члены родословной группы риска по синдрому внезапной сердечной смерти и их дети (III поколение) нуждаются в комплексном обследовании у кардиолога-аритмолога и проведении ДНК-диагностики для исключения носительства мутаций в гене *SCN1B*.

### Выводы

Дифференциальная диагностика и наблюдение пациентов с нейроокулокожными синдромами в повседневной клинической практике невролога, офтальмолога, дерматолога являются сложной междисциплинарной проблемой, в решение которой существенный вклад вносят быстро развивающаяся медицинская генетика и все более широкое внедрение новых молекулярных методов диагностики моногенных заболеваний человека.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левченко О.А., Зинченко Р.А., Лавров А.В. Семейный случай синдрома Коэна: клиническое наблюдение. Вестник РГМУ 2017;4:37–41. DOI: 10.24075/brsmu.2017-04-06. [Levchenko O.A., Zinchenko R.A., Lavrov A.V. Familial case of Cohen syndrome: a case report. Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University 2017;4:37–41. (In Russ.).]
2. Balikova I., Lehesjoki A.E., de Ravel T.J. et al. Deletions in the VPS13B (*COH1*)

- gene as a cause of Cohen syndrome. *Hum Mutat* 2009;30(9):845–54. DOI: 10.1002/humu.21065.
3. Caputo R., Tadini G. Cohen's syndrome. In: *Atlas of genodermatoses*. London, New York: Taylor and Francis, 2006. Pp. 650–653.
4. Chandler K.E., Kidd A., Al-Gazali L. et al. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet* 2003;40(4):233–41. DOI: 10.1136/jmg.40.4.233.
5. Falk M.J., Feiler H.S., Neilson D.E. et al. Cohen syndrome in the Ohio Amish. *Am J Med Genet Part A* 2004;128(1):23–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.30033.
6. Kivitie-Kallio S., Autti T., Salonen O. et al. MRI of the brain in the Cohen syndrome: a relatively large corpus callosum in patients with mental retardation and microcephaly. *Neuropediatrics* 1998;29(6):298–301. DOI: 10.1055/s-2007-973581.
7. Kivitie-Kallio S., Eronen M., Lipsanen-Nyman M. et al. Cohen syndrome: evaluation of its cardiac, endocrine and radiological features. *Clin Genet* 1999;56(1):41–9. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.560106.
8. Kivitie-Kallio S., Larsen A., Kajasto K. et al. Neurological and psychological findings in patients with Cohen syndrome: a study of 18 patients aged 11 months to 57 years. *Neuropediatrics* 1999;30(4):181–9. DOI: 10.1055/s-2007-973488.
9. Kivitie-Kallio S., Summanen P., Raitta C. et al. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000;107(9):1737–45. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00279-7.
10. Kolehmainen J., Black G.C., Saarinen A. et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, *COH1*, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* 2003;72(6):1359–69. DOI: 10.1086/375454.
11. Kolehmainen J., Wilkinson R., Lehesjoki A.E. et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet* 2004;75(1):122–7. DOI: 10.1086/422197.
12. Peeters K., Willekens D., Steyaert J. et al. The long term evolution of 6 adult patients with Cohen syndrome and their behavioral characteristics. *Genet Couns* 2008;19(1):1–14.
13. Rejeb I., Jilani H., Elaribi Y. et al. First case report of Cohen syndrome in the Tunisian population caused by *VPS13B* mutations. *BMC Med Genet* 2017;18(1):134–9. DOI: 10.1186/s12881-017-0493-5.
14. Seifert W., Holder-Espinasse M., Spranger S. et al. Mutational spectrum of *COH1* and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet* 2006;43(5):e22. DOI: 10.1136/jmg.2005.039867.
15. Seifert W., Kühnisch J., Maritzen T. Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol Chem* 2011;286(43):37665–75. DOI: 10.1074/jbc.M111.267971.
16. Taban M., Memoracion-Peralta D.S., Wang H. et al. Cohen syndrome: report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS* 2007;11(5):431–7. DOI: 10.1016/j.jaapos.2007.01.118.
17. Tahvanainen E., Norio R., Karila E. et al. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nat Genet* 1994;7(2):201–4. DOI: 10.1038/ng0694-201.
18. Wang H., Falk M.J., Wensel C. et al. Cohen syndrome. In: *GeneReviews®*. Eds.: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al. Seattle: University of Washington, Seattle, 1993–2017.

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

**Информированное согласие.** Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.  
**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.