

Случай инверсии хромосомы 4 и несбалансированной транслокации между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18 у девочки: эволюция клинических и электроэнцефалографических проявлений

М. Ю. Бобылова^{1, 2}, М. О. Абрамов², А. В. Ковальская², А. А. Алиханов^{2, 3}, К. Ю. Мухин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9;

³Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова maria_bobylova@mail.ru

Представлена история болезни девочки с ранее не описанной в мировой литературе хромосомной патологией: инверсией хромосомы 4 с несбалансированной транслокацией между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. Клиническая картина синдрома проявляется выраженной задержкой роста и набора массы тела, гипоплазией зрительных нервов, выраженным отставанием в психическом и двигательном развитии, эпилепсией с фокальными гемиклоническими приступами переменной локализации с фебрильной провокацией. Отмечаются множественные стигмы дизэмбриогенеза, но аномалий развития внутренних органов не наблюдается. Соматический статус осложнен хронической аспирацией жидкости, синдромом апноэ во сне. По данным магнитно-резонансной томографии диагностирована агенезия мозолистого тела. Обобщены данные клинического наблюдения пациентки и данные электроэнцефалографии в течение нескольких лет. Характер эпилепсии у пациентки не соответствует синдрому Вольфа–Хирихорна, что должно следовать из кариотипа, а сходен с эпилепсией при абберациях длинного плеча хромосомы 18.

Ключевые слова: эпилепсия, несбалансированная инверсия хромосомы 4, хромосома 18, синдром Вольфа–Хирихорна, эпилептическая энцефалопатия, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг

Для цитирования: Бобылова М. Ю., Абрамов М. О., Ковальская А. В. и др. Случай инверсии хромосомы 4 и несбалансированной транслокации между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18 у девочки: эволюция клинических и электроэнцефалографических проявлений. *Русский журнал детской неврологии* 2020;15(3–4):78–91.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-78-91



A CASE OF INVERSION OF CHROMOSOME 4 AND AN UNBALANCED TRANSLOCATION BETWEEN THE SHORT ARM OF CHROMOSOME 4 AND LONG ARM OF CHROMOSOME 18 IN A GIRL: EVOLUTION OF CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MANIFESTATIONS

M. Yu. Bobylova^{1, 2}, M. O. Abramov², A. V. Kovalskaya², A. A. Alikhanov^{2, 3}, K. Yu. Mukhin^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia;

³Russian Pediatric Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russia

We report a case of a girl with a chromosomal disorder that has never been described in the literature: inversion of chromosome 4 with an unbalanced translocation between the short arm of chromosome 4 and long arm of chromosome 18. Clinical manifestations of this syndrome included severe growth retardation, very slow weight gain, optic nerve hypoplasia, pronounced delay in mental and motor development, and epilepsy with focal hemiconvulsive fever-related seizures of varying location. The patient has multiple stigmas of dysembryogenesis, but no abnormalities in the development of internal organs. The somatic status is complicated by chronic liquid aspiration and sleep apnea. Magnetic resonance imaging has demonstrated agenesis of the corpus callosum. In this article, we have summarized the results of clinical observation and electroencephalography findings obtained during several years. The type of epilepsy in this girl does not match Wolf–Hirschhorn syndrome (which is determined by her karyotype), but is similar to epilepsy in patients with aberrations of the long arm of chromosome 18.

Key words: epilepsy, unbalanced inversion of chromosome 4, chromosome 18, Wolf–Hirschhorn syndrome, epileptic encephalopathy, video electroencephalographic monitoring

For citation: *Bobylova M. Yu., Abramov M.O., Kovalskaya A.V. et al. A case of inversion of chromosome 4 and an unbalanced translocation between the short arm of chromosome 4 and long arm of chromosome 18 in a girl: evolution of clinical and electroencephalographic manifestations. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3-4):78-91. (In Russ.).*

Представляем историю болезни девочки с ранее не описанной в мировой литературе хромосомной патологией: инверсией хромосомы 4 с несбалансированной транслокацией между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18.

Клинический случай

Пациентка Е., 04.07.2015 г.р. Диагноз: хромосомная патология: инверсия хромосомы 4, несбалансированная транслокация между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. Множественные аномалии развития. Задержка физического и психомоторного развития. Атонически-астатический синдром. Генетическая эпилепсия с фокальными моторными, билатеральными тонико-клоническими приступами, фебрильно-провоцируемыми приступами.

Впервые родители обратились в Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, когда девочке было 10 мес, со следующими жалобами: 1) задержка развития (голову не держит, не переворачивается, из эмоциональных реакций сформированы только слезение за передвижением взрослого и комплекс оживления при узнавании мамы); 2) ребенок не растет и плохо прибавляет в массе (в 10 мес весит 3700 г, прибавляет на 10–100 г за 1 мес); 3) приступы в виде подергивания, посинения и одышки с остановкой дыхания.

Анамнез жизни: ребенок от 4-й беременности (1-я – мальчик, здоров; 2-я – мальчик, здоров; 3-я – медикаментозный аборт), протекала на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания беременности, задержки внутриутробного развития плода на всем протяжении беременности. Роды 3-и, на 36–37-й неделе беременности, экстренное кесарево сечение. При рождении масса тела 1400 г, рост 40 см, окружность головы 27 см, окружность груди 24 см. Оценка по шкале Апгар – 3/6/6 баллов. При рождении диагностированы множественные стигмы дизэмбриогенеза (двусторонний блефарофимоз, колобома радужки, лицевые дисморфии, агенезия мозолистого тела по данным нейросонографии). Предполагалась возможность хромосомного синдрома. Результат кариотипирования: 46XX, inv 4 (p16 q27) – инверсия участка хромосомы 4 (рис. 1). В связи с нарушением дыхания после рождения девочка 15 сут находилась на искусственной вентиляции легких, затем 1 мес в отделении реанимации и интенсивной терапии и до 3 мес жизни на 2-м этапе выхаживания. С 1-го месяца жизни отмечались приступы цианоза – дифференциальный диагноз проводился между неврологическими и кардиальными нарушениями. В 2–3 мес жизни отмечались эпизоды апноэ, сопровождавшиеся диффузным цианозом, до 5 раз в сутки. В стационаре

принимала фенобарбитал, дигоксин до 2,5 мес. Диагностирован врожденный порок сердца (открытое овальное окно, открытый аортальный проток) – к концу 1-го года жизни порок компенсировался. Домой выписана в 3 мес с массой тела 2600 г. Антиэпилептические препараты не принимала. Отмечались задержка физического, моторного и психического развития (табл. 1, 2), частые интеркуррентные инфекции. Приступ апноэ с диффузным цианозом повторился в 9,5 мес. В этом же возрасте однократно наблюдались клонические подергивания мышц



Рис. 1. Пациентка Е., фенотип после рождения

Fig. 1. Patient E., phenotype after birth

Таблица 1. Физическое развитие пациентки Е. (масса тела и рост) в зависимости от возраста

Table 1. Physical development of patient E. (body weight and height) at different age

Возраст Age	Масса тела, г Body weight, g	Рост, см Height, cm
При рождении At birth	1400	40
1 год 1 year	3700	51
2 года 2 years	4150	60
3 года 3 years	5200	69
4 года 4 years	5375	77
5 лет 5 years	6400	85

Таблица 2. Неврологический статус пациентки Е. в динамике

Table 2. Neurological status of patient E. in dynamics

Показатель Parameter	Значение Value	
	В 10 мес At 10 months	В 3 года 7 мес At 3 years 7 months
Масса тела и рост (при рождении – 1400 г, 40 см) Body weight and height (at birth: 1400 g, 40 cm)	3800 г, 57 см 3800 g, 57 cm	5200 г, 74 см 5200 g, 74 cm
Окружность головы (при рождении – 27 см) Head circumference (at birth: 27 cm)	38 см 38 cm	38 см 38 cm
Черепные нервы Cranial nerves	За предметами не следит, ест из бутылочки, бульбарных нарушений нет, привычный наклон головы к левому плечу The girl does not follow objects visually, eats from a bottle; there are no bulbar disorders, there is a usual tilt of the head to the left shoulder	Бульбарных нарушений нет No bulbar disorders
Двигательная сфера Motor activity	Диффузная мышечная гипотония, на этом фоне тонус повышается по типу дистонической атаки с поворотом влево. Сухожильные рефлексы симметричны. Сохранены отдельные рефлексы новорожденных – слабо выражен асимметричный тонический рефлекс, рефлекс Бабкина. Привычная поза в виде торсии влево Diffuse muscular hypotonia; the tone increases according to the type of dystonic attack with a left turn. Tendon reflexes are symmetrical. Some primitive reflexes are still present (weak asymmetric tonic reflex and Babkin reflex). Usual position: torsion to the left	Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы симметричны. Примитивные рефлексы угасли Diffuse muscular hypotonia. Tendon reflexes are symmetrical. Primitive reflexes disappeared
Объем движений в суставах Joint movement	Не ограничен Not limited	Кифосколиоз. Ретракция коленных суставов Kyphoscoliosis. Knee joint retraction
Навыки Skills	Голову не удерживает, в положении на животе хорошо поднимает и удерживает голову, не переворачивается, игрушки не берет. На осмотр реагирует эмоционально, речевая активность – вокализациями The girl doesn't hold up her head; however, being placed on her stomach, she can rise her head and hold it; she doesn't roll over and doesn't take toys. The girl reacts to the examination emotionally; speech activity: vocalizations	Удерживает голову. Не переворачивается. Хват не сформирован. Сформированы обращенная улыбка, слуховое сосредоточение. Обращенную речь не понимает. Вокализации (гуления и лепета нет) The girl can hold her head up, but doesn't roll over and doesn't grip objects. Smile and auditory concentration are formed. She doesn't understand spoken language. Vocalization (no cooing or babbling)

конечностей длительностью около 10 мин, которые купировались при введении магнезии. Далее в плановом порядке назначен конвулекс 150 мг/сут (при массе тела 3800 г) – приступы купировались.

Неврологический статус представлен в табл. 2, проведено сравнение показателей, полученных в возрасте первого обращения (10 мес) и в возрасте 4 года 7 мес. Для коррекции задержки развития ребенок направлен на реабилитацию в возрасте 1-го года жизни (назначены массаж, лечебная физкультура, вайта-терапия, занятия

с логопедом). Каждая попытка начать реабилитацию завершалась усилением аспирационного синдрома и в результате аспирационной бронхопневмонией, при этом ни один курс реабилитации не был окончен. Поэтому в возрасте 2 лет совместно с родителями принято решение оставить лишь щадящую реабилитацию в домашних условиях (трофический массаж, суставная гимнастика, санация верхних дыхательных путей), которой обучена мама пациентки. С 2 лет ведение пациентки включает наблюдение невролога, контроль электроэнцефалограммы

(ЭЭГ), коррекцию противосудорожного лечения, дополнительный кислород при снижении сатурации, применение ортопедических приспособлений для профилактики костно-суставных осложнений. Режим щадящей реабилитации на дому оказался более успешным: девочка стала реже болеть, лучше прибавлять в массе, неврологический статус стабилизировался. Динамика развития при этом отсутствует (рис. 2). Обследована эндокринологом: по результатам анализов крови (инсулиноподобный ростовой фактор, тиреотропный гормон, связанный тироксин) данных, указывающих на нарушение функции щитовидной железы, дефицит гормона роста, не получено.

Консультация пульмонолога (в возрасте 3 лет): определяются застой мокроты, невозможность откашляться, частые поперхивания, ребенок часто и длительно болеет. Эпизоды остановки дыхания по типу обструктивного и центрального апноэ. Гипотрофия. Низкий аппетит, низкий кашлевой рефлекс. Дыхание с частотой 18 вдохов в минуту. Кожные покровы чистые. Атрофия мышц. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.



Рис. 2. Пациентка Е., фенотип в возрасте 4 лет
Fig. 2. Patient E., phenotype at the age of 4 years

Печень и селезенка не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, без патологических шумов. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Диагноз: бронхолегочная дисплазия, Y84.8. Аспирация жидкости, R09.3. Синдром застоя мокроты, G47.3. Апноэ во сне. Рекомендовано: аспиратор, пульсоксиметр, кислородная поддержка CPAP (аппарат искусственной вентиляции легких в постоянном положительном давлении).

Магнитно-резонансная томография головного мозга: тотальная агенезия мозолистого тела, сопряженная со специфической заднероговой вентрикуломегалией и дисплазией верхних церебеллярных ножек (рис. 3).

Генетические исследования. Кариотип: 46XX, inv 4 (p16 q27). Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в регионе инверсии диагностирована несбалансированная транслокация между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. Консультация генетика: несбалансированная транслокация между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. В литературе данная мутация не описана.

Особенности течения эпилепсии (табл. 3) и динамика электроэнцефалографических исследований (табл. 4). Запись всех ЭЭГ проводилась на системах с 13 электродами (окружность головы < 40 см). Зарегистрировано мультирегиональное замедление в сочетании с мультирегиональной эпилептиформной активностью с акцентом в центральных и, чаще, теменно-затылочно-височных отделах. Отмечается смена латерализации и локализации доминирующего фокуса от исследования к исследованию, а также формирование коротких пробегов (до 5–7 с) региональной эпилептиформной активности с последующими длительными эпохами, свободными от эпилептиформной активности. Индекс представленности эпилептиформной активности в бодрствовании варьирует от низкого до среднего, во сне с увеличением возраста отмечается постепенное нарастание индекса. В целом, учитывая вариабельность фокусов и индекса эпилептиформной активности в динамике, ЭЭГ более характерна для генетических фокальных эпилепсий (рис. 4–9).

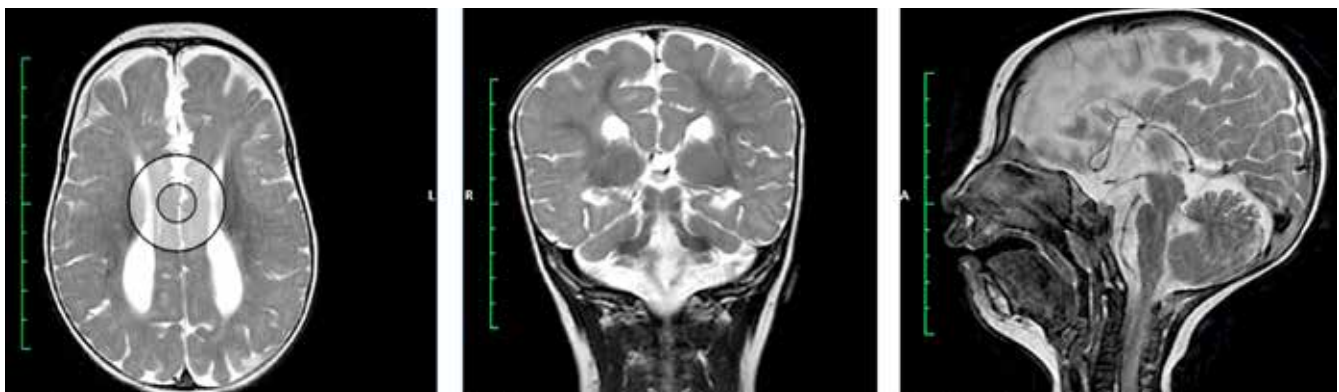


Рис. 3. Пациентка Е., магнитно-резонансная томография, пояснения в тексте
Fig. 3. Patient E., magnetic resonance imaging (explanations are provided in the text)

Таблица 3. Особенности течения эпилепсии у пациентки Е.

Table 3. Characteristics of epilepsy in patient E.

Возраст Age	Семиология приступа Type of seizures	Терапия Therapy
9,5 мес 9.5 months	Клонические подергивания конечностей Clonic twitching of limbs	Конвулекс 150 мг/сут (39,5 мг/кг/сут) Convulex 150 mg/day (39.5 mg/kg/day)
1 год 1 year	Правосторонний гемиклонический приступ на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лихорадки Right-sided hemiclonic seizure caused by acute respiratory viral infection and fever	Конвулекс 160 мг/сут (38 мг/кг/сут). Кеппра 2 мл 2 раза в день (95 мг/кг/сут, концентрация леветирацетама до приема препарата — 44 мкг/мл при норме 12–37 мкг/мл) Convulex 160 mg/day (38 mg/kg/day). Keppra 2 ml two times a day (95 mg/kg/day; concentration of levetiracetam drug administration was 44 µg/ml with a reference range of 12–37 µg/ml)
1 год 4 мес 1 year and 4 months	Правосторонний гемиклонический приступ на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лихорадки Right-sided hemiclonic seizure caused by acute respiratory viral infection and fever	Конвулекс 160 мг/сут (38 мг/кг/сут). Постепенная отмена кеппры. Трилептал 120 мг/сут (28,5 мг/кг/сут) Convulex 160 mg/day (38 mg/kg/day). Gradual cessation of keppra. Trileptal 120 mg/day (28.5 mg/kg/day)
1 год 10 мес 1 year and 10 months	Левосторонний гемиклонический приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический, на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лихорадки. Приступ продолжался 1 ч 20 мин. По скорой 3-кратное введение реланиума по 5 мг, суммарная доза 15 мг Left-sided hemiclonic seizure turned into bilateral tonic-clonic seizure due to acute respiratory viral infection and fever. The seizure lasted for 1 hour and 20 minutes. The patient received three 5-mg doses of Relanium (15 mg in total)	Конвулекс 210 мг/сут. Концентрация вальпроевой кислоты до приема препарата — 86 мкг/мл. Кеппра 400 мг/сут (в связи с приступом мама вернула исходную дозу кеппры). Трилептал 120 мг/сут Convulex 210 mg/day. Concentration of valproic acid before drug administration was 86 µg/ml. Keppra 400 mg/day (the mother decided to use the initial dose of keppra due to the seizure). Trileptal 120 mg/day
1 год 11 мес 1 year and 11 months	Правосторонний гемиклонический приступ, купирован по скорой реланиумом 10 мг, продолжался 30 мин Right-sided hemiclonic seizure lasting for 30 min; was stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут, отмена конвулекса Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day; convulex was ceased
2 года 6 мес 2 years and 6 months	Правосторонний гемиклонический приступ на фоне острой респираторной вирусной инфекции Right-sided hemiclonic seizure caused by acute respiratory viral infection	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
2 года 7 мес 2 years and 7 months	Два правосторонних гемиклонических приступа на фоне острой респираторной вирусной инфекции, бронхита, субфебрилитета с интервалом в 18 дней Two right-sided hemiclonic seizures with an interval of 18 days caused by acute respiratory viral infection, bronchitis, and subfebrile temperature	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
2 года 8 мес 2 years and 8 months	Гемиклонический справа приступ, купирован реланиумом в дозе 10 мг Right-sided hemiclonic seizure; stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
2 года 9 мес 2 years and 9 months	Гемиклонический приступ справа, купирован реланиумом в дозе 10 мг Right-sided hemiclonic seizure; stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
3 года 4 мес 3 years and 4 months	Фарингооральный – билатеральный тонико-клонический приступ (?), купирован после 2-кратного введения реланиума Pharyngoral bilateral tonic-clonic seizure (?), stopped after 2 doses of Relanium	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
3 года 7 мес 3 years and 4 months	Гемиклонический приступ справа, купирован реланиумом в дозе 10 мг Right-sided hemiclonic seizure; stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day

Таблица 4. Динамика электроэнцефалографических изменений при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга пациентки Е.
Table 4. Dynamics of electroencephalographic changes during video electroencephalographic monitoring of patient E.

Возраст Age	Наличие приступов Seizures	Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Основная активность Main activity	Региональное замедление Regional slowing		Эпилептиформная активность Epileptiform activity			
				Бодрствование Wakefulness	Сон Sleep	Бодрствование Wakefulness	Сон Sleep	Сон Sleep	Сон Sleep
9 мес 9 months	Нет None	Нет None	4,0–5,5 Гц, норма 4,0–5,5 Hz, normal	POdex	FTCsin POdex	POdex	Низкий Low	FTsin POdex	<1 %
11 мес 11 month	Фебрильные, билатеральные клонические, левосторонний/ билатеральный тонико-клонический, статусное течение Febrile, bilateral clonic, left-sided/bilateral tonic-clonic, status epilepticus	Конвулекс 150 мг/сут Convulex 150 mg/day	5–6 Гц, норма 5–6 Hz, normal	Tsin POsin Tdex POdex CPdex	Tsin Csin POsin Tdex POdex CPdex – до- минирует CPdex – prevails	Tsin POsin CPdex POdex – домини- рует POdex – prevails	Низкий Low	Tsin POsin CPdex – доми- нирует CPdex – prevails Tdex	1–5 %
1 год 4 мес 1 year and 4 months	Фебрильные, правосторонний гемиклонический, статусное течение Febrile, right-sided hemiclonic, status epilepticus	Конвулекс 210 мг/сут, кепра 400 мг/сут Convulex 210 mg/day, kepra 400 mg/day	5–6 Гц, норма 5–6 Hz, normal	Csin – доми- нирует Csin – prevails POsin Tsin Латер/Лев Later/Left POdex Tdex	Csin – доми- нирует Csin – prevails POsin Tsin Латер/Лев Later/Left POdex Tdex	CPsin – доми- нирует CPsin – prevails Tsin Pdex Tdex Cz	Низкий Low	CPsin – доми- нирует CPsin – prevails Tsin Pdex Tdex Cz	<5 %
1 год 7 мес 1 year and 7 months	Фебрильные, альтернирующие гемиклонические, статусное течение Febrile, alternating hemiclonic, status epilepticus	Конвулекс 210 мг/сут, кеп- пра 3,2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Convulex 210 mg/day, kepra 3.2 ml/day, tripleptal 2 ml/day	5,0–6,5 Гц, норма 5,0–6,5 Hz, normal	OTdex – до- минирует OTdex – prevails CPdex	OTsin – редко OTsin – rare Odex – доминирует Odex – prevails CPdex TFdex	OTsin – редко OTsin – rare Odex – доми- нирует Odex – prevails CPdex TFdex	Средний Average	OTsin Odex – доми- нирует Odex – prevails TFdex	10–15 %

Окончание табл. 4
End of the table 4

Возраст Age	Наличие приступов Seizures	Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Основная активность Main activity	Региональное замедление Regional slowing		Эпилептиформная активность Epileptiform activity			
				Бодрствование Wakefulness	Сон Sleep	Бодрствование Wakefulness	Сон Sleep	Сон Sleep	Сон Sleep
1 год 10 мес 1 year and 10 months	Фебрильные, билатеральный клонический Febrile, bilateral clonic	Конвулекс 120 мг/сут, кепра 2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Convulex 120 mg/day, keppra 2 ml/day, trileptal 2 ml/day	6,0–6,5 Гц, норма 6,0–6,5 Hz, normal	Fsin Psin Tsin TOdex БиТ ВиТ	Fsin Tsin POsin Tdex БиОТР ВиОТР	Tsin Osin Tdex Odex Fdex	Низкий Low	Tsin PCsin Tdex Odex Fdex	<5 %
3 года 3 years	Фебрильные, гемии билатеральные клонические, билатеральный тонико-клонический Febrile, hemilateral and bilateral clonic, bilateral tonic-clonic	Кепра 2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Keppra 2 ml/day, trileptal 2 ml/day	6,0–6,5 Гц, норма 6,0–6,5 Hz, normal	Csin OPsin Tsin TFdex БиТ ВиТ	Без сна No sleep	Psin – доминирует Psin – prevails Tsin POdex Cz	Ниже среднего Below the average	Без сна No sleep	Без сна No sleep
4 года 4 мес 4 years and 4 months	Ремиссия с 18 лет Remission since the age of 18	Кепра 2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Keppra 2 ml/day, trileptal 2 ml/day	Дизритмичная, 5–6 Гц, 6–7 Гц Dysrhythmic, 5–6 Hz, 6–7 Hz	TOsin TOdex – доминирует TOdex – prevails БиТ ВиТ	Fsin TOsin TOdex – доминирует TOdex – prevails FCdex	Tsin Psin Tdex Fdex БиТ ВиТ	Низкий Low	Fsin Tsin Psin Tdex БиТ ВиТ	40–50 %, в целом не более 15 % 40–50 %; ≤15 % in total

Примечание. Sin – лево; Dex – право; F – лобная область; FT – лобно-височная область; FT – теменно-затылочная область; FC – центральная область; FS – лобно-центральная область; OP – затылочно-теменная область; TF – височная область; T – височная область; T – височно-лобная область; OT – височно-височная область; P – теменная область; FTS – лобно-височно-центральная область; БиТ – битемпоральный разряд; O – затылочная область; CP – центрально-теменная область; БиОТР – биокципито-темпоро-париетальный разряд; Cz – центральная вертексная область; PS – теменно-центральная область; ЛатерЛев – латерализованный разряд по электродам левого полушария

Note. Sin – left; Dex – right; F – frontal area; FT – frontotemporal area; PO – frontooccipital area; C – central area; FC – frontocentral area; T – temporal area; TF – temporo-frontal area; OT – occipitotemporal area; P – parietal area; FTS – frontotemporal-central area; BiT – frontotemporal-central area; BiT – frontotemporal-central area; CP – centroparietal area; BiOTr – bioccipitotemporo-parietal discharge; Cz – central vertex area; PS – central vertex area; LaterLeft – lateralized discharge from the electrodes on the left hemisphere



Рис. 4. Пациентка Е., 9 мес. Электроэнцефалография, сон: региональная эпилептиформная активность в структуре регионального замедления в левой височной (доминирует) и правой теменно-затылочной областях, низкого индекса

Fig. 4. Patient E., 9 months. Electroencephalogram during sleep: regional epileptiform activity within regional slowing in the left temporal (prevails) and right parietooccipital areas; low index

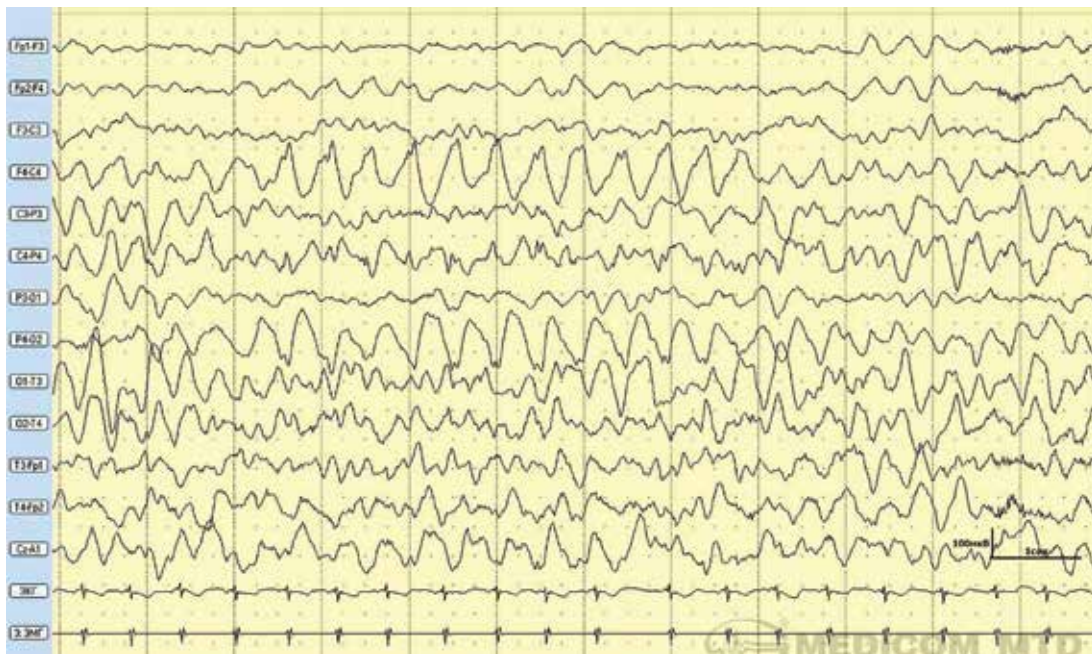


Рис. 5. Пациентка Е., 11 мес. Электроэнцефалография, сон: ритмичное региональное замедление с включением эпилептиформной активности с акцентом в правой теменно-центральной области

Fig. 5. Patient E., 11 months. Electroencephalogram during sleep: rhythmic regional slowing and epileptiform activity with its focus located in the right parietocentral area

По семейным обстоятельствам (рождение младшего ребенка в семье) родители не обращались к эпидемиологу в возрасте девочки с 2,6 до 4 лет, в течение этого периода произошло 7 фебрильно провоцируемых приступов, которые быстро купировались реланиумом. Терапия

не менялась. Таким образом, всего отмечалось 13 приступов. С 3 лет 7 мес эпилептические приступы не повторяются. Ребенок продолжает принимать кепру 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут (масса тела ребенка – 5300 г). На консультативном приеме в возрасте



Рис. 6. Пациентка Е., 1 год 7 мес. Электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в правых затылочно-височной и центрально-теменной областях с включением эпилептиформной активности среднего индекса с акцентом в правых затылочной, затылочно-височной областях
Fig. 6. Patient E., 1 year and 7 months. Electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the right occipitotemporal and centroparietal areas and intermediate-index epileptiform activity with its focus located in the right occipital and occipitotemporal areas



Рис. 7. Пациентка Е., 1 год 10 мес. Электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в левой височно-затылочной области с включением эпилептиформной активности низкого индекса
Fig. 7. Patient E., 1 year and 10 months. Electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the left temporooccipital area with low-index epileptiform activity

4 лет принято решение оставить прежнюю терапию (кепра, трилептал) и провести видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в 5 лет. Также рекомендована мягкая реабилитация (трофический массаж, лечебная физкультура) с целью профилактики контрактур. Применение кислорода при снижении сатурации.

В литературе не описана мутация, выявленная у пациентки Е.

Инверсии хромосом у человека и их клиническая значимость мало изучены. Частота встречаемости в человеческой популяции инверсий хромосом составляет около 1 %. Клиническая картина инверсии именно

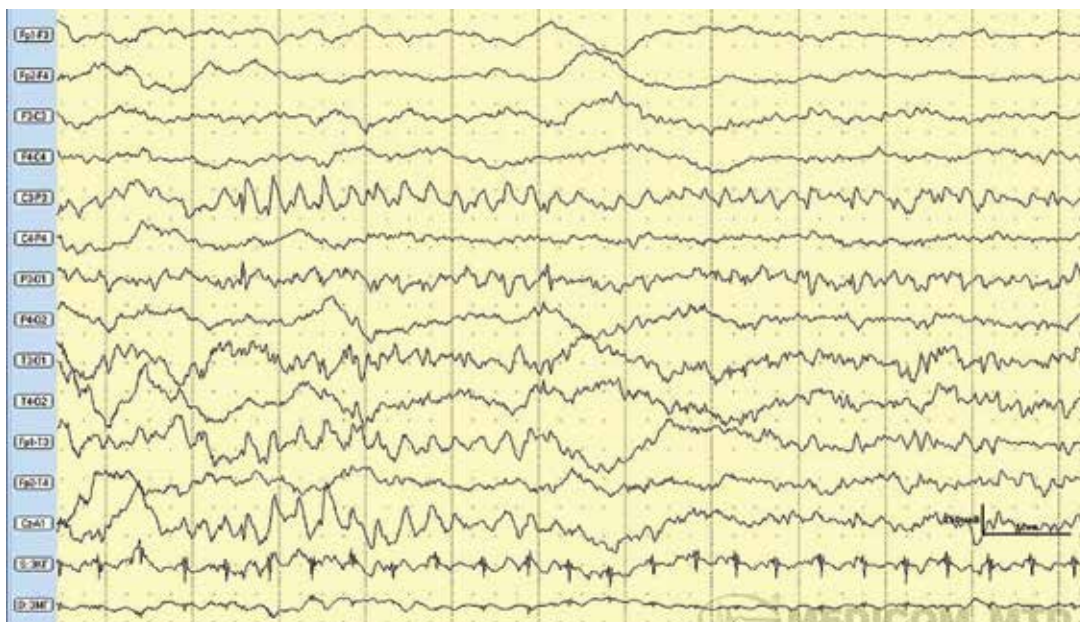


Рис. 8. Пациентка Е., 3 года. Электроэнцефалография, бодрствование: пробеги ритмичного регионального замедления в левых теменно-височно-затылочных отделах с включением эпилептиформной активности с акцентом в теменной и височной областях

Fig. 8. Patient E., 3 years old. Electroencephalogram during wakefulness: segments of rhythmic regional slowing in the left parieto-temporo-occipital areas and epileptiform activity with its focus located in the parietal and temporal areas

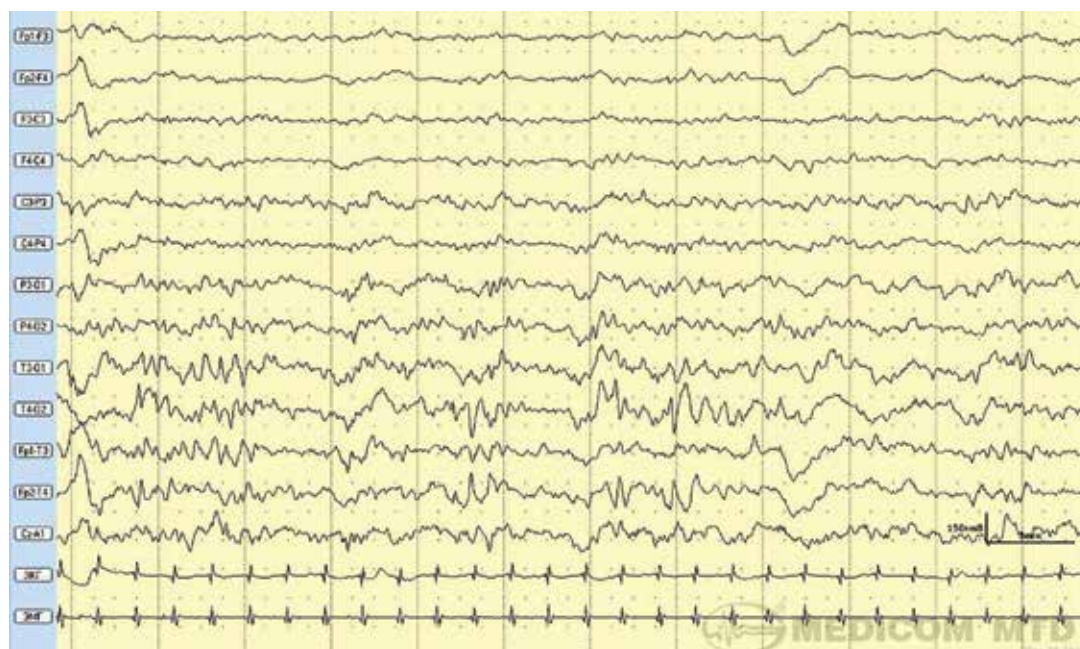


Рис. 9. Пациентка Е., 4 года. Электроэнцефалография, бодрствование: пробеги регионального замедления с включением эпилептиформной активности в височных отделах, D > S

Fig. 9. Patient E., 4 years old. Electroencephalogram during wakefulness: segments of regional slowing with epileptiform activity in the temporal areas; D > S

хромосомы 4 представлена единичными описаниями, что объясняется крайней редкостью данной мутации. Тяжесть клинических проявлений зависит от того, имеет место сбалансированная мутация (в этом случае человек может быть клинически здоровым носителем, описаны даже семейные случаи сбалансированной

инверсии хромосомы 4) или несбалансированная. В случае несбалансированной мутации клиническая картина зависит от размера инверсии, расположения точек разрыва, размера участков дупликации и делеции [6].

Клинический пример семейной сбалансированной инверсии хромосомы 4 описан F. Stipoliev (2002).

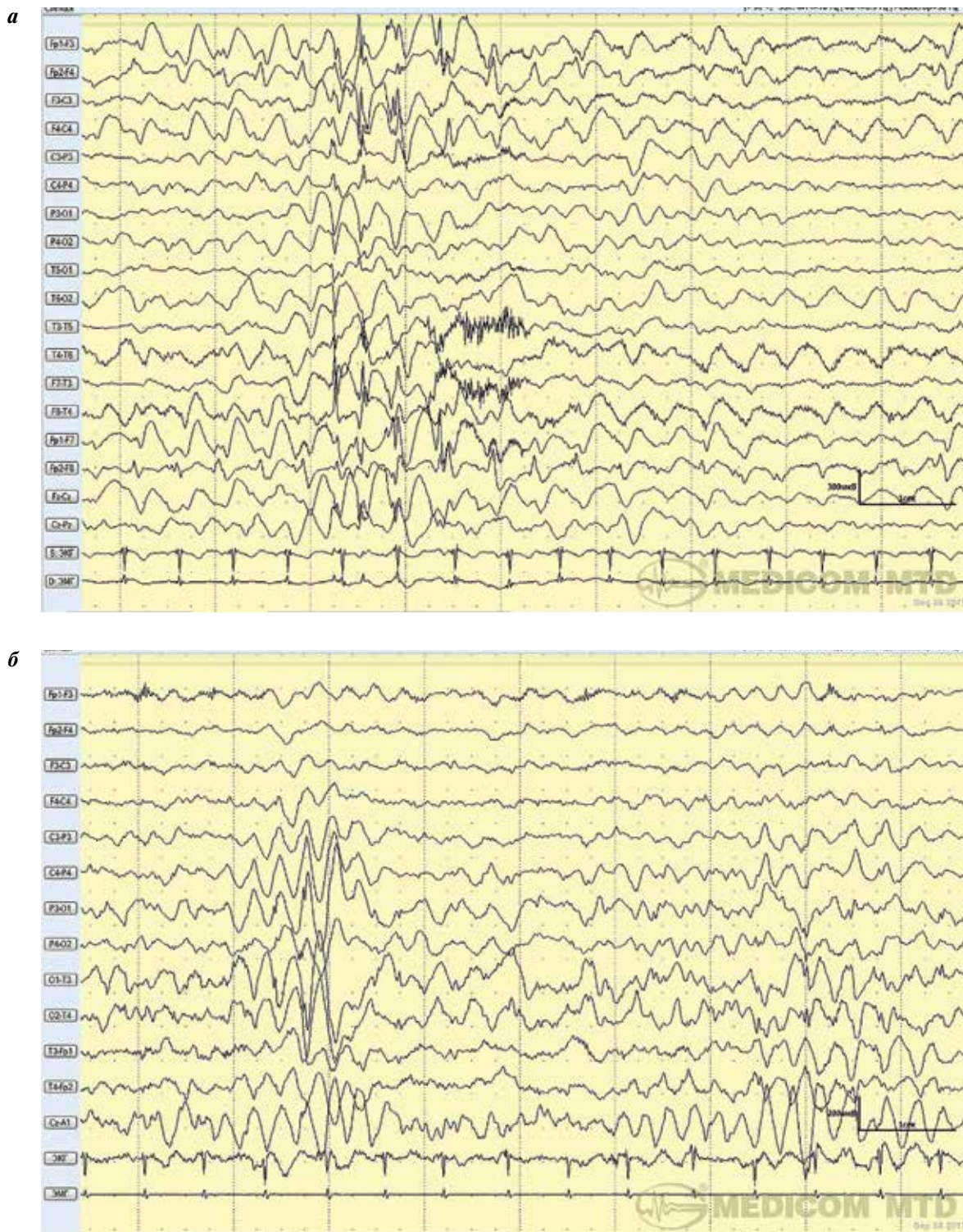


Рис. 10. Дифференциальный диагноз: пример электроэнцефалограмм пациентов с синдромом Вольфа–Хирихорна: а – электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в передних отделах + FIRDA, эпилептиформная активность в правой лобной области, бифронтально и диффузно с акцентом в передних и задних отделах, индекс высокий. Во сне индекс высокий; б – электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в задних отделах + OIRDA, эпилептиформная активность в правой и левой затылочных областях, а также биоципитально высокого индекса. Во сне индекс эпилептиформной активности высокий

Fig. 10. Differential diagnosis: example of electroencephalograms of patients with Wolf–Hirschhorn syndrome: а – electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the anterior areas + FIRDA; epileptiform activity in the right frontal region, bifrontally, and diffusely with a focus in the anterior and posterior areas, high index. During sleep, the index is also high; б – electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the posterior areas + OIRDA; epileptiform activity in the right and left occipital areas, as well as high-index bioccipital epileptiform activity. During sleep, the index of activity is high

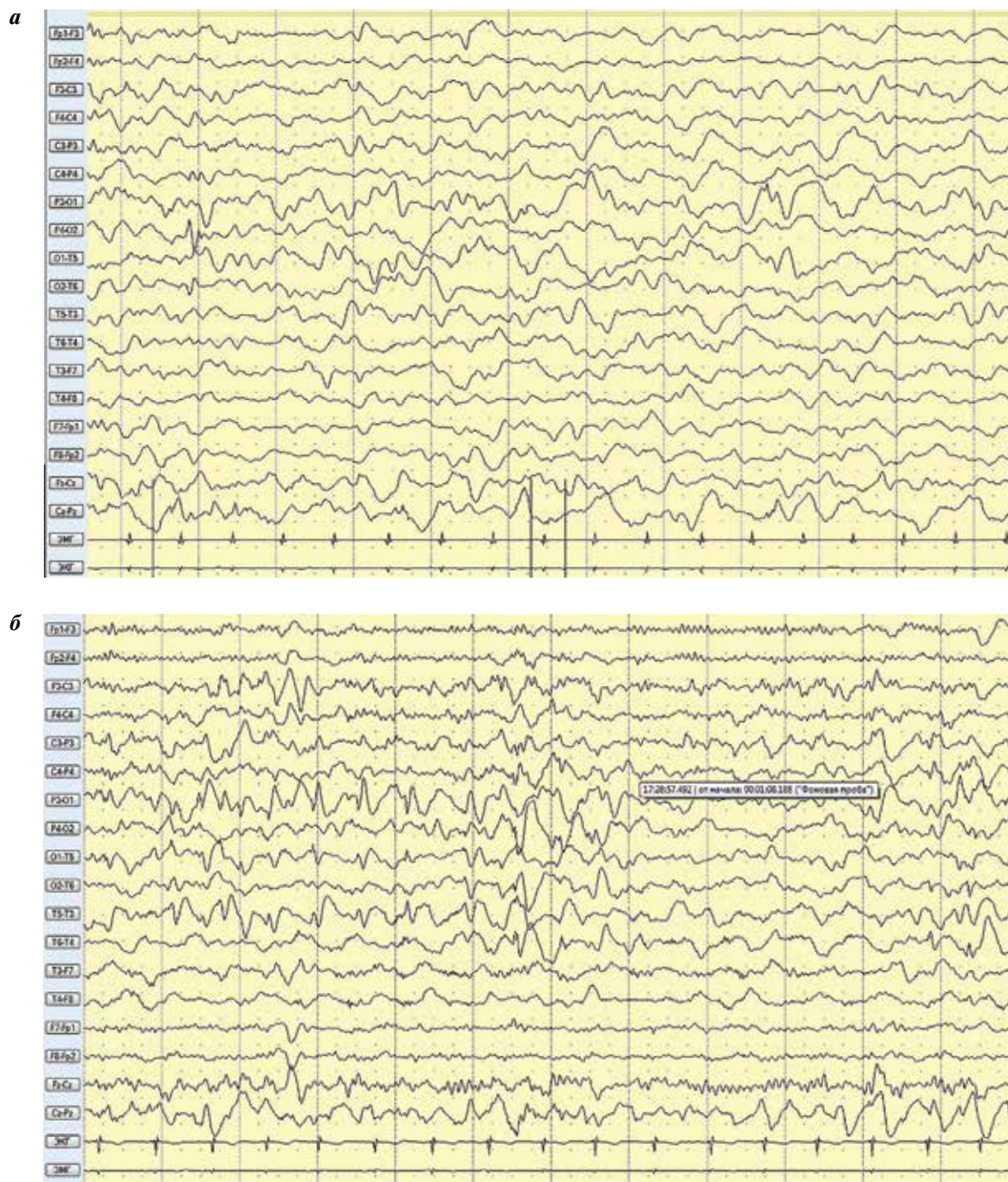


Рис. 11. Дифференциальный диагноз: пример электроэнцефалограммы пациента с делецией длинного плеча хромосомы 18. Исследование проводилось на 19-электродной системе. На электроэнцефалограмме регистрируется мультирегиональная эпиптиформная активность в структуре регионального замедления с акцентом в затылочно-височно-теменных отделах, без четко доминирующего фокуса. В бодрствовании индекс представленности эпиптиформной активности низкий. Во сне с увеличением возраста отмечается постепенное нарастание индекса до средних и выше среднего значений: а – пациентка Е., 4 года, ЭЭГ, электроэнцефалография: региональная эпиптиформная активность в левой и правой затылочных областях низкого индекса в структуре регионального замедления. Индекс представленности низкий; б – пациентка Е., 5 лет, электроэнцефалография, сон: мультирегиональная эпиптиформная активность в структуре регионального замедления в левой затылочной (доминирует), левой центральной, правой затылочно-височной и центральной вертексной областях, индексом выше среднего

Fig. 11. Differential diagnosis: example of electroencephalogram of patients with deletion of the long arm of chromosome 18. The examination was performed using a 19-electrode system. The electroencephalogram demonstrates multi-regional epileptiform activity within regional slowing registered primarily in the occipito-temporo-parietal areas without a clearly dominant focus. During wakefulness, epileptiform activity index is low. During sleep, there was a gradual increase in the index with age (up to moderate and high): а – patient E., 4 years old, electroencephalogram: regional low-index epileptiform activity in the left and right occipital areas within regional slowing. The index is low; б – patient E., 5 years old, electroencephalogram during sleep: multi-regional high-index epileptiform activity within regional slowing registered in the left occipital (prevails), left central, right occipitotemporal, and central vertex areas

При проведении амниоцентеза у здоровой женщины 37 лет на 16-й неделе беременности цитогенетический анализ выявил кариотип плода 46XX inv(4)(p16.q12). Мутация сбалансированная. Та же мутация выявлена у отца и старшего ребенка в семье. Ультразвуковое исследование плода пороков развития не выявило. Ребенок родился на 38-й неделе путем кесарева сечения по показаниям матери, с массой тела 3730 и ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар – 9/10 баллов. Перинатальный период протекал без осложнений, далее девочка развивалась по возрасту [7].

По данным литературы, клиническая картина несбалансированной инверсии хромосомы 4, сопровождающейся дупликациями, делециями и даже транслокациями генетического материала с других хромосом, в целом соответствует клинике синдрома Вольфа–Хиршхорна [1–4].

Г.А. Paskulin и соавт. (2009) описали девочку в возрасте 4 лет, клинически похожую на нашу пациентку. Клиническая картина включала микроцефалию, множественные малые аномалии лица, конечностей, врожденный порок сердца, мышечную гипотонию, задержку развития, эпилепсию. Кариотип родителей в норме. Секвенирование экзона показало дупликацию участка 4p13 → 4p16.3 [5].

Источником несбалансированной мутации может являться один из родителей, носитель сбалансированной мутации. А. Villa и соавт. в 1995 г. описали следующий случай. В семье проведено цитогенетическое исследование в связи с рождением мальчика с множественными пороками развития и дупликацией (4q), что было расценено как синдром Вольфа–Хиршхорна. У его фенотипически здоровой матери выявлена сбалансированная перичесентрическая инверсия хромосомы 4 [4, 9].

Клинические проявления синдрома Вольфа–Хиршхорна зависят от протяженности делеции короткого плеча хромосомы 4: лицевой дисморфизм, задержка роста, умственная отсталость и эпилепсия [10]. Клиническая картина пациентки Е. соответствует тяжелой форме синдрома Вольфа–Хиршхорна по классификации Zollino: тяжелая умственная отсталость, выраженная задержка физического развития, микроцефалия, отсутствие самостоятельной ходьбы, сколиоз, лицевые аномалии (гипертелоризм, низко посаженные уши, микрогнатия), эпилепсия, склонность к инфекциям верхних дыхательных путей, отсутствие выраженных аномалий развития внутренних органов. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявляет гипоплазию мозолистого тела, гипоплазию/аплазию

задней доли мозжечка, фокальные кортикальные дисплазии. Эпилепсия при синдроме Вольфа–Хиршхорна встречается в 80–90 % случаев, имеет некоторые специфические особенности и характеризуется фармакорезистентным течением. Средний возраст дебюта приступов – 9 мес (от 5 мес до 2 лет). Характерно несколько типов приступов: гемиклонические, фебрильно-провоцируемые, инфантильные спазмы, эпилептический статус. С возрастом частота приступов снижается [10].

Первоначальный диагноз, основанный на кариотипе, как будто подтверждал у нашей пациентки синдром Вольфа–Хиршхорна (рекомбинантная хромосома 4, состоящая из несбалансированной перичесентрической инверсии). Однако ЭЭГ-картина пациентки Е. не сопровождается характерными для синдрома Вольфа–Хиршхорна паттернами. У пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна на ЭЭГ регистрируется региональная, билатеральная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса в структуре регионального замедления, специфические паттерны FIRDA (frontal intermittent rhythmic delta activity, периодическая ритмичная лобная дельта-активность) и OIRDA (occipital intermittent rhythmic delta activity, периодическая ритмичная затылочная дельта-активность), с акцентом в передних и, реже, задних отделах, причем индекс представленности значительно выше (рис. 10). Учитывая наличие в зоне инверсии хромосомы 4 части длинного плеча хромосомы 18, мы сравнили ЭЭГ нашей пациентки и ЭЭГ пациентов с мутацией хромосомы 18 (рис. 11). Исследования проводились в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. Было выявлено сходство между этими случаями. У пациентки Е. регистрируются региональное замедление и региональная эпилептиформная активность в задних отделах с 2 сторон, без четкого латерализационного акцента. ЭЭГ-картина у пациентов с мутацией длинного плеча хромосомы 18 более «легкая», индекс представленности эпилептиформной активности ниже.

По данным обзора A. Verrotti и соавт. (2015), транслокация или делеция 18q характеризуется эпилепсией с дебютом до 1-го года, с фокальными моторными приступами в сочетании с апноэ и мультифокальной эпилептиформной активностью (центральная, височная, теменная, затылочная области), а также относительно доброкачественным течением [8].

Таким образом, детальный анализ клинико-электроэнцефалографической картины эпилепсии, связанной с хромосомными нарушениями, может помочь определить фенотип заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beaujard M.P., Jouannic J.M., Bessières B. et al. Prenatal detection of a *de novo* terminal inverted duplication 4p in a fetus with the Wolf–Hirschhorn syndrome phenotype. *Prenat Diagn* 2005;25(6):451–5.
2. Chen C.P., Su Y.N., Chen Y.Y. et al. Wolf–Hirschhorn (4p–) syndrome: prenatal diagnosis, molecular cytogenetic characterization and association with a 1.2-Mb microduplication at 8p22–p21.3 and a 1.1-Mb microduplication at 10p15.3 in a fetus with an apparently pure 4p deletion. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(4):506–11. DOI: 10.1016/j.tjog.2011.10.019.
3. Hirsch B., Baldinger S. Pericentric inversion of chromosome 4 giving rise to dup(4p) and dup(4q) recombinants within a single kindred. *Am J Med Genet* 1993;45(1):5–8.
4. Malvestiti F., Benedicenti F., De Toffol S. et al. Recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood wolf-hirschhorn phenotypes. *Case Rep Genet* 2013;2013:306098. DOI: 10.1155/2013/306098.
5. Paskulin G.A., Riegel M., Cotter P.D. et al. Inv dup del(4) (:p13→p16.3::p16.3→qter) in a girl without typical manifestations of Wolf–Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A(6):1302–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32888.
6. Puig M., Casillas S., Villatoro S., Cáceres M. Human inversions and their functional consequences. *Brief Funct Genomics* 2015;14(5):369–79. DOI: 10.1093/bfpg/elv020.
7. Stipoljev F., Stanojevic M., Kurjak A. Familial pericentric inversion of chromosome 4: inv(4)(p16.1q12). *Clin Genet* 2002;61:386–8.
8. Verrotti A., Carelli A., di Genova L., Striano P. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review. *Seizure* 2015;32:78–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.09.013.
9. Villa A., Urioste M., Carrascosa M.C. et al. Pericentric inversions of chromosome 4: report of a new family and review of the literature. *Clin Genet* 1995;48(5):255–60.
10. Zollino M., Murdolo M., Marangi G. et al. On the nosology and pathogenesis of Wolf–Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Clin Genet C* 2008;148(4):257–69.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 08.08.2020. **Принята к публикации:** 09.10.2020.
Article received: 08.08.2020. **Accepted for publication:** 09.10.2020.