

Энцефалопатия развития с эпилепсией вследствие гетерозиготной *de novo* мутации в гене *IRF2BPL*: клинический случай

Н.Г. Люкшина¹, А.А. Шарков^{2, 3}, Е.Н. Толмачева³

¹ООО «МИДЕАЛ»; Россия, 445020 Тольятти, ул. Ленинградская, 43;

²отдел психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

³Медико-генетический центр «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

Контакты: Наталья Геннадьевна Люкшина neurologist@yandex.ru

Энцефалопатия развития с эпилепсией или эпилептической энцефалопатией, ассоциированная с гетерозиготной мутацией в гене *IRF2BPL*, является редким тяжелым заболеванием, которое характеризуется остановкой приобретения новых навыков или регрессом уже сформированных в сочетании с эпилепсией с дебютом приступов до или после первых проявлений задержки развития. Пациенты имеют специфический лицевой фенотип, двигательные нарушения с дистонией и хореоатетозом, а также такие нарушения, как атаксия, дизартрия, дисметрия и дисдиадохокinesis. Эпилепсия выступает частым проявлением заболевания (примерно в 70 % случаев) начиная с возраста от 6 мес до 26 лет. Описана различная семиология приступов, включая инфантильные спазмы, миоклонические, тонические или клонические приступы с неспецифическими изменениями на электроэнцефалограмме. Магнитно-резонансная томография показывает нормальное развитие головного мозга в раннем возрасте с формированием корковой и мозжечковой атрофии с течением времени. Авторы представляют клинический случай пациентки с установленной каузативной *de novo* мутацией (с.2152delT) в гене *IRF2BPL*.

Эта пациентка была включена в общую таблицу в статье “*De novo* truncating variants in the intronless *IRF2BPL* are responsible for developmental epileptic encephalopathy” (DOI: 10.1038/s41436-018-0143-0).

Ключевые слова: энцефалопатия развития, эпилептическая энцефалопатия, эпилепсия, генетика, гипотония, задержка развития

Для цитирования: Люкшина Н.Г., Шарков А.А., Толмачева Е.Н. Энцефалопатия развития с эпилепсией вследствие гетерозиготной *de novo* мутации в гене *IRF2BPL*: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2021;16(1–2): 69–75. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-69-75.

Developmental encephalopathy and epilepsy associated with a heterozygous *de novo* mutation in the *IRF2BPL* gene: a case report

N.G. Lyukshina¹, A.A. Sharkov^{2, 3}, E.N. Tolmacheva³

¹MIDEAL LLC; 43 Leningradskaya St., Tolyatti 445020, Russia;

²Department of Psychoneurology and Epileptology, Y.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

³Medical and Genetic Center “Genomed”; 8/5 Podolskoe Shosse, Moscow 115093, Russia

Contacts: Natalya Gennadyevna Lyukshina neurologist@yandex.ru

Developmental encephalopathy with epilepsy or epileptic encephalopathy, associated with a heterozygous mutation in the *IRF2BPL* gene, is a rare severe disorder. It's manifested by developmental delay or regression of skills until or after epilepsy onset. Patients have a specific facial phenotype, movement disorders with dystonia and choreoathetosis, ataxia, dysarthria, dysmetria, and dysdiadochokinesis. Epilepsy is a common manifestation of the disease (around 70 % of cases), from the age of 6 months to 26 years. Semiology of seizures is vary, including infantile spasms, myoclonic, tonic or clonic seizures with nonspecific electroencephalographic changes. Magnetic resonance imaging shows normal

brain development at an early age and cortical and cerebellar atrophy developing over time. The authors present a clinical case describing a patient with a causative de novo variant (c.2152delT) in the *IRF2BPL* gene in Russia. This patient was included to common table in an article entitled "De novo truncating variants in the intronless *IRF2BPL* are responsible for developmental epileptic encephalopathy" (DOI: 10.1038/s41436-018-0143-0).

Key words: developmental encephalopathy, epileptic encephalopathy, epilepsy, genetics, hypotonia, developmental delay

For citation: Lyukshina N.G., Sharkov A.A., Tolmacheva E.N. Developmental encephalopathy and epilepsy associated with a heterozygous de novo mutation in the *IRF2BPL* gene: a case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(1-2):69-75. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-69-75.

Группа заболеваний, связанных с нарушением нормального развития нервной системы (neurodevelopmental disorders), наиболее часто проявляется сочетанием выраженной задержки развития и эпилепсии. Так, по данным F.F. Hamdan и соавт., более чем в половине случаев пациенты с тяжелой степенью интеллектуальной недостаточности имеют сопутствующий диагноз «эпилепсия» [3].

Следует разделять, предшествуют ли приступы и «массивная» эпилептиформная активность по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) когнитивным нарушениям, формируя «эпилептическую энцефалопатию», или же эпилепсия развивается на фоне уже существующей задержки развития или неврологического регресса. С появлением новой классификации эпилепсии 2017 г. в обиход практикующих врачей был внедрен термин «энцефалопатия развития» (developmental encephalopathy), подразумевающий, что когнитивные нарушения могут быть в большей степени связаны с первопричиной заболевания (например, моногенной или хромосомной патологией) и в меньшей степени зависят от течения эпилепсии [1, 2].

Различия между этими 2 механизмами нередко сглажены, и выделить только один из них представляет большую сложность, что приводит к объединению их в один диагноз: эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития (developmental and epileptic encephalopathy, DEE). При отсутствии данных в пользу механизма эпилептической энцефалопатии ряд авторов выделяют «сочетание энцефалопатии развития с эпилепсией», которое характеризуется [4, 7]: 1) остановкой приобретения новых навыков или регрессом уже сформированных; 2) наличием эпилепсии, предшествующей, развивающейся одновременно с когнитивными нарушениями или с последующим ее развитием.

Спектр причин, приводящих к нарушению развития нервной системы, может варьировать и включать как внутриутробное воздействие или заболевания у матери, так и многофакторные причины или нарушения в отдельных генах. Одно из крупнейших исследований, посвященных диагностике заболевания у пациентов с нарушением нормального развития неясной этиологии, — «Расшифровка нарушений развития» (The Deciphering Developmental Disorders Study) — включало

данные более 4000 пациентов. Генетическая причина заболевания (*de novo* мутации в кодирующей области генов, являющиеся причиной заболевания) была установлена в 42 % случаев [6].

Одним из таких генов, предположительно влияющих как на задержку развития, так и на формирование эпилепсии, является *IRF2BPL* (MIM: 611720), который осуществляет кодирование одного из членов семейства регуляторов транскрипции IRF2BP. Хотя функция и роль *IRF2BPL* во время развития головного мозга плохо изучены, в целом предполагается, что он является регулятором транскрипции, который взаимодействует с множеством белковых комплексов и регулирует транскрипционные сети. Примечательно, что нарушение регуляции транскрипции предлагается как основной механизм формирования энцефалопатии, схожий с таковым при синдроме Ретта [9].

Целью настоящей работы явилось первое в России описание клинико-генетических характеристик пациентки с энцефалопатией развития и эпилепсией, обусловленной вновь выявленным вариантом в гене *IRF2BPL*.

Образец ДНК после выделения из венозной крови пациентки и ее биологических родителей по стандартной методике был исследован путем проведения высокопроизводительного секвенирования экзома трио (NGS) на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 77x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20000 генов (набор Illumina TruSeq® ExomeKit). Биоинформатический анализ проводили с использованием собственного программного обеспечения на базе лаборатории «Геномед». Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и ExAC, для оценки клинической релевантности выявленных вариантов — база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и данные литературы. Валидация выявленных вариантов у пробанда и его родителей проводилась методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе 3500 SeqStudio (Applied Biosystems). Последовательности праймеров выбирали согласно референсной

последовательности целевых участков гена *IRF2BPL* NM_024496.3.

У родителей пациентки были получены письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Клинический случай

Пациентка С., 2015 г.р. (4 года), с жалобами родителей на задержку развития и эпилептические приступы. Наследственный анамнез по эпилепсии и нарушениям развития не отягощен. Перинатальный анамнез не отягощен. Ребенок от 3-й нормально протекавшей беременности, роды 2-е, плановое кесарево сечение (рубец на матке), масса тела при рождении — 3500 г, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Ранний адаптационный период протекал без особенностей. Развитие на 1-м году жизни с задержкой, которую родители заметили с 3 мес жизни. Дебют приступов: в возрасте 6 мес появились приступы по типу эпилептических спазмов, с регистрацией при ЭЭГ паттерна гипсаритмии. Проводился подбор антиэпилептической терапии: вальпроевая кислота несколько снизила количество приступов, левитирацетам — без эффекта, преднизолон — купирование приступов на 7 дней, назначение вигабатрина¹ позволило купировать приступы на 1,5 мес. При дальнейшем подборе терапии применялись топирамат, бриварацетам, ламотриджин, гидрокортизон — значимого эффекта не отмечалось.

На фоне подбора терапии проводилась ЭЭГ в динамике, в возрасте 1 года регистрировались нормальный основной ритм, диффузные разряды с акцентом амплитуды по левому полушарию. При повторении исследования в возрасте 2,2 года регистрировались нормальный

основной ритм, диффузные разряды и региональная эпилептиформная активность в правом заднепроеctionном регионе (T6-O2-P4).

К возрасту 2,5 года приступы видоизменились: появлялись преимущественно при засыпании в виде аксиально-тонических приступов («складывается вперед, руки приводит к груди, ноги поджимает»). Также иногда отмечали экстензорные приступы с запрокидыванием головы и раскидыванием рук.

При наблюдении за ребенком в течение 5 лет многократно менялась схема антиэпилептической терапии. В связи с неэффективностью 7 антиэпилептических препаратов в июле 2018 г. была введена кетогенная диета: состояние кетоза было достигнуто при соотношении 3,2:1, при корректировках диеты в 2018, 2019 и 2020 гг. соотношение было снижено до 2,3:1, в терапии также применялся вигабатрин в дозе 1500 мг/сут (75 мг/кг/сут). Несмотря на стабильный кетоз, полного прекращения приступов достигнуть не удалось: урежение их частоты составило около 25 %, однако при этом мама ребенка отмечала значимое улучшение в психоэмоциональной и моторной сферах (девочка начала сидеть без поддержки, самостоятельно переворачиваться на живот, стоять у опоры).

При осмотре ребенка обращали на себя внимание малые аномалии развития: глубоко посаженные глаза, широкая переносица, развернутые наружу ноздри, крупные ушные раковины со складками, телекант, гипертелоризм, выраженные подушечки пальцев, верхняя губа в виде «лука Купидона», широкий рот с загнутыми уголками (рис. 1).

В неврологическом статусе: окружность головы 47 см. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Ребенок в сознании, на осмотр реагирует крайне вяло.



Рис. 1. Фенотип пациентки с мутацией *IRF2BPL*

Fig. 1. Phenotype of a female patient with *IRF2BPL* gene mutation

¹Препарат не зарегистрирован в РФ.

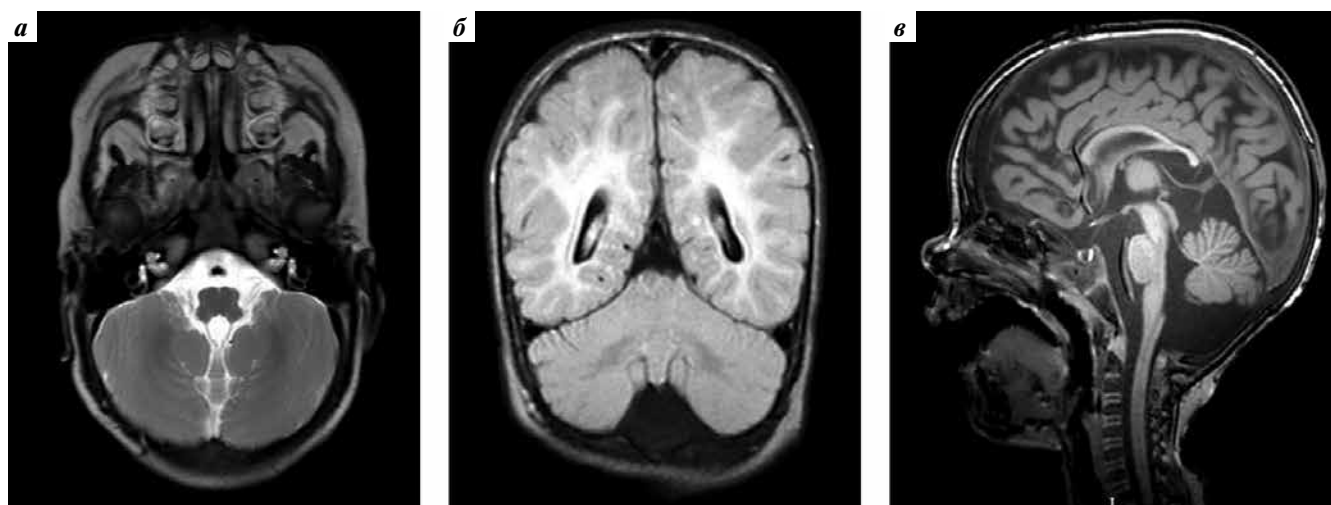


Рис. 2. Пациентка С., 2015 г.р. Диагноз: энцефалопатия развития с эпилепсией, обусловленная мутацией в гене *IRF2BPL*. Магнитно-резонансная томография головного мозга в T2-аксиальной (а), T1-коронарной (б), T1-сагиттальной (в) проекциях

Fig. 2. Patient S., 2015. Diagnosis: developmental encephalopathy with epilepsy caused by the *IRF2BPL* gene mutation. T2 axial (a), T1 coronal (b), and T1 sagittal (v) magnetic resonance images of the brain

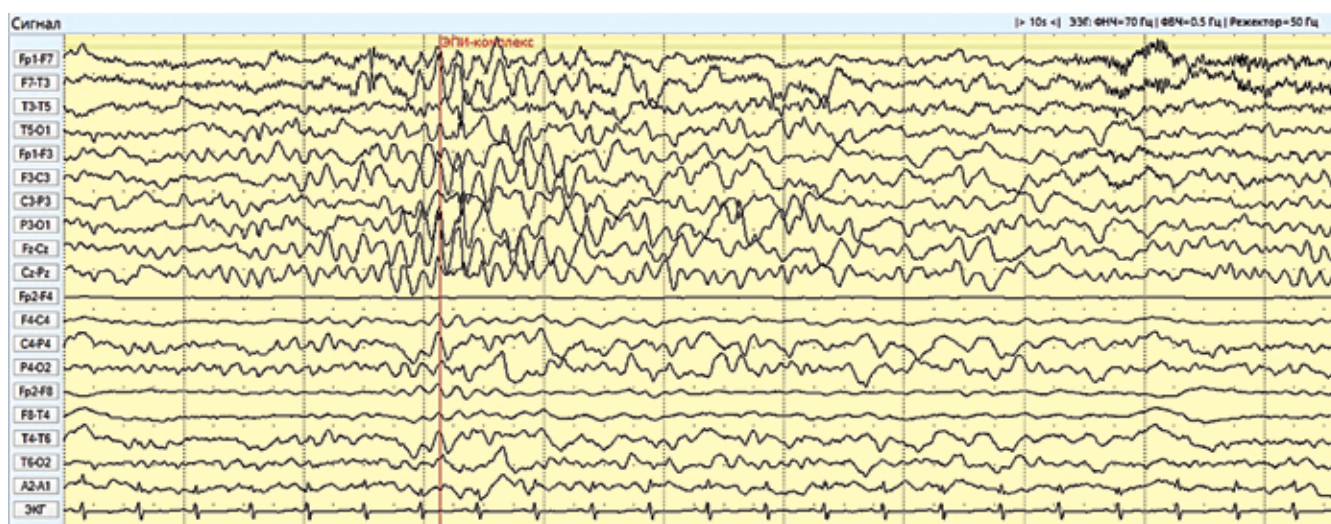


Рис. 3. Пациентка С., 2015 г.р. Диагноз: энцефалопатия развития с эпилепсией, обусловленная мутацией в гене *IRF2BPL*. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна (от июля 2020 г.), продольный биполярный монтаж («double banana»): региональная эпилептиформная активность в левых теменных отведениях

Fig. 3. Patient S., 2015. Diagnosis: developmental encephalopathy with epilepsy caused by the *IRF2BPL* gene mutation. Video electroencephalography monitoring during daytime sleep (July 2020), longitudinal bipolar montage («double banana»): regional epileptiform activity in the left parietal leads

Со стороны черепно-мозговых нервов — сходящееся косоглазие. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы вызываются, симметричные, патологических кистевых и подошвенных рефлексов нет, брюшные рефлексы вызываются, симметричные. Чувствительных нарушений нет. В двигательной сфере: ребенок самостоятельно не сидит, не стоит, не ходит, игрушки не берет. Может переворачиваться на бок, голову удерживает в вертикальной позиции. Астазия-абазия. Речь отсутствует.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 2017 г.: гипоплазия червя мозжечка, расширение

IV желудочка, диффузная субатрофия вещества головного мозга, истончение мозолистого тела (рис. 2).

Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна от июля 2020 г. (рис. 3): корковая ритмика бодрствования по частотным характеристикам соответствует возрастной норме, но значительно дезорганизована, сон модулирован, физиологические паттерны сна не сформированы соответственно возрасту, незрелые, дезорганизованные. В фазе медленноволнового сна низким индексом регистрируется региональная интериктальная эпилептиформная активность в виде острых волн и комплексов острая — медленная волна: в левых затылочных отведениях, с реверсией

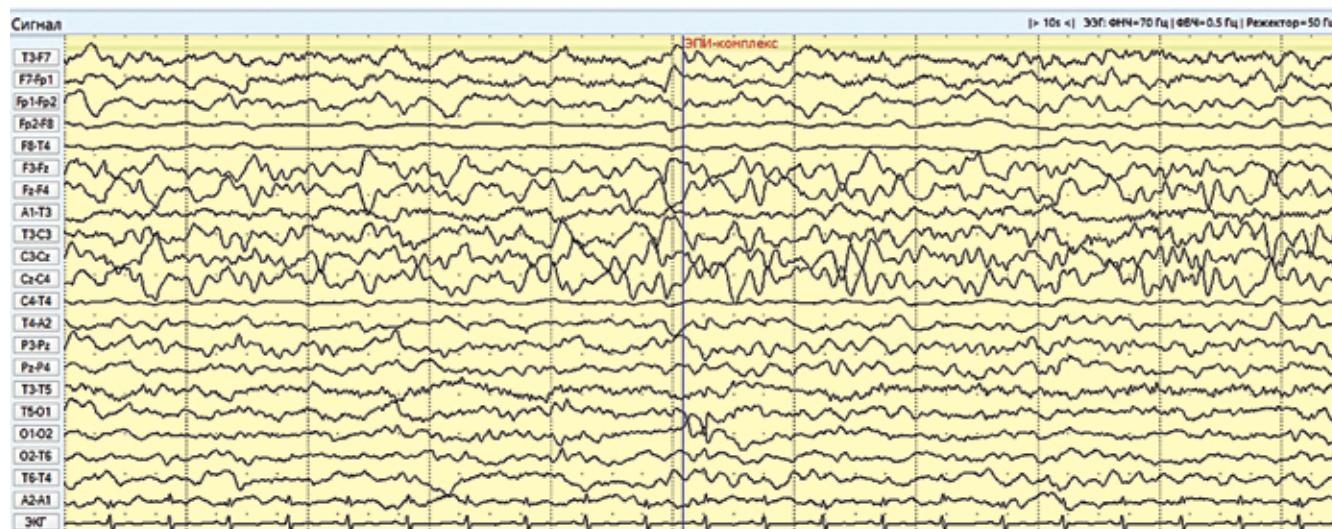


Рис. 4. Пациентка С., 2015 г. р. Диагноз: энцефалопатия развития с эпилепсией, обусловленная мутацией в гене *IRF2BPL*. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, продольный биполярный монтаж («double banana»); региональная эпилептиформная активность в левых затылочных отведениях

Fig. 4. Patient S., 2015. Diagnosis: developmental encephalopathy with epilepsy caused by the *IRF2BPL* gene mutation. Video electroencephalography monitoring, longitudinal bipolar montage (double banana): regional epileptiform activity in the left occipital leads

отрицательной фазы в О1, с распространением на правые затылочные отведения; в левых теменных отведениях, с реверсией отрицательной фазы в Р3, с распространением на левые височные отведения; в левых лобных отведениях, с реверсией отрицательной фазы в F3; периодически регистрировались пробеги сгруппированных комплексов острая — медленная волна. Эпилептических приступов и ЭЭГ-паттернов приступов не зафиксировано.

На рис. 3, 4 представлены фрагменты ЭЭГ пациентки.

Также пациентке был проведен ряд генетических исследований: тандемная масс-спектрометрия крови — патологии не выявлено; хромосомный микроматричный анализ (октябрь 2017 г.): $arr(1-22, X) \times 2$, участки потери гетерозиготности отсутствуют, патогенного хромосомного дисбаланса не выявлено. При проведении полноэкзомного секвенирования трио (пробанд, его биологические мать и отец) в сентябре 2017 г. была выявлена ранее не описанная *de novo* гетерозиготная мутация в 1-м экзоне гена *IRF2BPL* ($chr14:77491983CA>C$), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 718-го кодона (*p.Cys718fs*, NM_024496.3). Вариант был подтвержден по Сэнгеру у пробанда и не выявлен у родителей пациентки.

Гетерозиготные мутации в гене *IRF2BPL* являются недавно описанной причиной нарушений развития нервной системы и эпилепсии. По состоянию на 2020 г. в опубликованной литературе описано менее 20 таких пациентов [5, 8, 9]. Все идентифицированные до настоящего времени варианты были обнаружены посредством высокопроизводительного секвенирования всего экзона либо полного генома. К клиническим проявлениям при мутациях в гене *IRF2BPL* относится нарушение развития нервной системы в виде глобаль-

ной задержки развития с раннего возраста или вторичного неврологического регресса, часто сопровождающееся появлением эпилепсии, что позволяет предполагать механизмы как энцефалопатии развития, так и эпилептической энцефалопатии [5, 8, 9]. Дополнительные признаки включают двигательные нарушения с дистонией и хореоатетозом, реже встречаются нарушения координаторной сферы, такие как атаксия, дизартрия, дисметрия и дисдиадохокinesis. У некоторых описанных в литературе пациентов также присутствовали аномалии движения глаз при отсутствии патологии сетчатки и зрительных нервов. Во всех случаях *IRF2BPL*-ассоциированной энцефалопатии отмечалась задержка развития разной степени выраженности: от мягких проявлений в виде дизартрии/общего недоразвития речи до выраженных речевых нарушений с полной алалией. Некоторые пациенты имели аутичные черты. Эпилепсия была одним из самых частых симптомов после задержки развития (примерно 70 % случаев) в возрастном интервале от 6 мес до 26 лет. Описаны приступы различной семиологии, включая инфантильные спазмы, миоклонические, тонические или клонические приступы. Анализ данных ЭЭГ не выявлял патогномоничных паттернов нарушения работы биоэлектрической активности головного мозга, в большинстве случаев авторы отмечали формирование генерализованных и мультирегиональных разрядов. У многих пациентов эпилептические приступы были резистентны к терапии [5, 8, 9] и только у нескольких пациентов отреагировали на лечение клоназепамом и по крайней мере на еще 1 второй препарат. Дополнительные неврологические нарушения включали выраженный тетрапарез, мозжечковый синдром с атаксией,

дизартрию и нистагм. Также встречались гипотония (50 % случаев), дистония и дисфагия (30 % случаев). При анализе данных магнитно-резонансной томографии авторы описывают нормальное строение головного мозга в раннем возрасте с последующим формированием корковой и мозжечковой атрофии, что может объяснять черты нейродегенеративного течения заболевания.

В фенотипе данных пациентов описаны следующие микроаномалии: гипертелоризм, большие уши со складками в передней и задней доле, развернутые вперед ноздри, крупные кисти и стопы, широкий рот с загнутыми уголками, круглое лицо, миндалевидные глубоко посаженные глаза с редкими ресницами, мягкий телекант, выступающий лоб, широкая переносица, дистрофичные ногти [9].

У пациентов с ранним началом заболевания формировалась тяжелая эпилептическая энцефалопатия с эпилептическими спазмами и гипсаритмией по данным ЭЭГ, а также наблюдалась более выраженная мышечная гипотония с тетрапарезом (картина тяжелой атонически-астатической формы церебрального паралича). Было также отмечено, что раннее начало заболевания коррелировало с неблагоприятным прогнозом.

У пациентов с поздним началом проявлений заболевания после 7–10 лет описано развитие миоклонуса.

Учитывая небольшой клинический объем данных по мутациям в гене *IRF2BPL*, найденный гетерозиготный вариант (с.2152delT) был расценен как являющийся причиной заболевания на следующих основаниях: 1) вариант приводил к сдвигу рамки считывания в гене с низкой толерантностью к LoF-мутациям (LOF Z-Score = 3,42); 2) мутации в гене *IRF2BPL*, приводящие к нарушению синтеза полноразмерного белка, согласно базам данных UDN и *de novo-db* описаны (в том числе как возникшие *de novo*) у пациентов с задержкой развития, прогрессирующей энцефалопатией, регрессом приобретенных навыков и другими нарушениями; 3) у родителей пробанда мутация не была обнаружена; 4) мутация не была зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC.

Как и у большинства описанных в литературе пациентов с *IRF2BPL*-энцефалопатией, у наблюдаемой

нами пациентки на первый план в клинической картине заболевания выходили грубая задержка развития, диффузная мышечная гипотония, сочетание специфических микроаномалий развития (лицевые дизморфии), фармакорезистентная генерализованная эпилепсия и явления эпилептической энцефалопатии. Краткосрочный положительный эффект на развитие при снижении частоты приступов в течение подбора терапии также позволяет судить о реализации заболевания в рамках эпилептической энцефалопатии. Учитывая тяжесть течения эпилепсии у пациентки, пришлось прибегнуть к проведению полифармакотерапии, гормональной терапии и кетогенной диеты, что необходимо для улучшения качества жизни пациента и его семьи.

Наше наблюдение иллюстрирует высокую клиническую значимость методов высокопроизводительного секвенирования экзона или генома в выявлении причины задержки развития и эпилепсии, а также целесообразность проведения секвенирования трио (исследование ядерной семьи) с поиском ультраредких вариантов в известных генах или даже для поиска новых потенциально значимых генов. В последние годы в связи с совершенствованием методов молекулярно-генетического анализа удастся выявлять все большее число моногенных вариантов нарушения развития и эпилепсии. Идентификация каузативных мутаций и поиск новых генов позволяют не только уточнить диагноз и прогнозы для пациента, но также накапливать новые данные, необходимые для поиска патогенетической или лучшей симптоматической терапии. Также ранняя диагностика генетической причины задержки развития и/или эпилепсии приводит к повышению эффективности профилактики возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Выраженная генетическая гетерогенность группы заболеваний, связанных с нарушением нормального развития нервной системы, а также значительный размер генов, ответственных за их возникновение, позволяют рекомендовать использование высокопроизводительного секвенирования экзона или генома в качестве основного метода диагностики нозологической формы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(7):99–106. [Belousova E.D., Zavadenko N.N., Kholin A.A., Sharkov A.A. New international classifications of epilepsy and epileptic seizures of the International League Against Epilepsy (2017). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;117(7):99–106. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеваниями лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;3(12):7–33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Development of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (literature review and case reports). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):7–33. (In Russ.)].
3. Hamdan F.F., Myers C.T., Cossette P. et al. High rate of recurrent *de novo* mutations in developmental and epileptic encephalopathies. Am J Hum Genet 2017;101(5):664–85. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.008.
4. Higashimori A., Dong Yu., Zhang Y. et al. Forkhead box F2 suppresses gastric cancer through a novel FOXF2-IRF2BPL-b-Catenin signaling axis. Cancer Research 2018;78(7):1643–56.
5. Marcogliese P., Shashi V., Spillmann R.C. et al. Loss-of-function in *IRF2BPL* is associated with neurological phenotypes. BioRxiv 2018:322495.
6. McRae J.F., Clayton S., Fitzgerald T.W. et al. Prevalence and architecture of *de novo* mutations in developmental disorders. Nature 2017;7642(542):433–8.
7. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. Eur J Paediatr Neurol 2020;24:11–4.
8. Skorvanek M., Dusek P., Rydzanicz M. et al. Neurodevelopmental disorder associated with *IRF2BPL* gene mutation: Expanding the phenotype? Parkinsonism Relat Disord 2019;62:239–41. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.017.
9. Tran Mau-Them F., Guibaud L., Duplomb L. et al. *De novo* truncating variants in the intronless *IRF2BPL* are responsible for developmental epileptic encephalopathy. Genet Med 2019;4(21):1008–14.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Г. Люкшина / N.G. Lyukshina: <https://orcid.org/0000-0001-8286-0407>

А.А. Шарков / A.A. Sharkov: <https://orcid.org/0000-0002-0980-2638>

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.

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на исследование и публикацию ее данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the study and the publication of child’s data.