

Синдром Мовата–Вильсон: обзор литературы и клиническая характеристика 4 случаев

М.Ю. Бобылова^{1, 2}, В.С. Какаулина¹, М.О. Абрамов², 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 Россия, Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Синдром Мовата–Вильсон характеризуется сочетанием следующих признаков: 1) лицевой дисморфизм (широкая переносица, сросшиеся брови, выступающий подбородок, открытый рот); 2) умственная отсталость; 3) аномалии внутренних органов (врожденные пороки сердца, болезнь Гиршпрунга, гипоспадия/крипторхизм). Заболевание связано с гетерозиготной патогенной мутацией в гене *ZEB2*. Более чем у 80 % больных диагностируется эпилепсия, дебютирующая в возрастном диапазоне от 1 до 11 мес. Отмечаются фокальные моторные приступы, атипичные абсансы, генерализованные судорожные приступы. Эпилептические приступы нередко провоцируются лихорадкой и у части детей резистентны к терапии. Особенности фенотипа (голубые глаза, светлые волосы, своеобразная походка на широко расставленных ногах, частые приступы смеха, отсутствие и скудность экспрессивной речи) требуют дифференциального диагноза с синдромом Ангельмана (вызванным мутацией в гене *UBE3A*). Синдром Мовата–Вильсон описан в 1998 г., но в русскоязычной литературе описаний случаев данного синдрома не встречается. Мы представляем описание 4 клинических случаев у пациентов в возрасте от 2 до 13 лет, наблюдающихся в Институте неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. В наблюдаемой нами группе из 4 пациентов во всех случаях выявлена гетерозиготная делеция *de novo* гена *ZEB2*. Эпилепсия отмечается у всех описанных нами пациентов. Средний возраст дебюта приступов – 13 мес. У всех пациентов отмечаются фокальные моторные приступы, атипичные абсансы. Не отмечено случаев развития тонико-клонических приступов и эпилептического статуса. Анализ электроэнцефалограмм показал, что развитие лучше у пациента с менее выраженным индексом эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме, и наоборот, у пациента с наиболее выраженной задержкой развития отмечался высокий индекс эпилептиформной активности во сне.

Ключевые слова: синдром Мовата–Вильсон, ген *ZEB2*, эпилепсия, электроэнцефалография, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, дифференциальный диагноз с синдромом Ангельмана

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Абрамов М.О., Мухин К.Ю. Синдром Мовата–Вильсон: обзор литературы и клиническая характеристика 4 случаев. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):10–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-10-20.

Mowat–Wilson syndrome: literature review and case series

M.Yu. Bobylova^{1, 2}, V.S. Kakaulina¹, M.O. Abramov², 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

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Mowat–Wilson syndrome (MWS) is a rare genetic disorder characterized by a combination of the following signs: 1) facial dysmorphism (wide nose, broad medial eyebrows, pronounced chin, and open mouth); 2) mental retardation; 3) abnormalities of internal organs (congenital heart defects, Hirschsprung's disease, hypospadias/cryptorchidism). The disease is associated with a heterozygous pathogenic mutation in the *ZEB2* gene. More than 80 % of MWS patients are diagnosed with epilepsy, the onset of which is usually observed in infancy. Patients have focal motor seizures, atypical absence seizures, generalized convulsive seizures. Epileptic seizures are often triggered by fever; some children are resistant to therapy. MWS patients have a specific phenotype (blue eyes, fair hair, wide-based gait, frequent laughter, limited or absent expressive language) that requires differential diagnosis with Angelman syndrome (caused by a muta-

tion in the *UBE3A* gene). MWS was described in 1998, but there have been no case reports in the Russian literature yet. We report 4 cases of MWS in children aged 2 to 13 years treated in the Svt. Luka's Institute of Neurology and Epilepsy. In all of these patients, we identified a heterozygous *de novo* deletion in the *ZEB2* gene. Epilepsy was observed in all patients. Mean age at onset was 13 months. All children had focal motor seizures and atypical absence seizures. None of them had tonic-clonic seizures or status epilepticus. The analysis of electroencephalograms showed that patients with a lower index of epileptiform activity tend to have better development and vice versa: children with a high index of epileptiform activity during sleep had more severe developmental delay.

Key words: Mowat–Wilson syndrome, *ZEB2* gene, epilepsy, electroencephalography, video electroencephalography monitoring, differential diagnosis with Angelman syndrome

For citation: Bobylova M.Yu., Kakaulina V.S., Abramov M.O., Mukhin K.Yu. Mowat–Wilson syndrome: literature review and case series. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-10-20.

Дефиниции. Синдром Мовата–Вильсон (СМВ) — это синдром множественных врожденных аномалий (болезнь Гиршпрунга, аномалии мочеполовой системы, врожденные пороки сердца, агенезия мозолистого тела и аномалии глаз), сочетающийся с характерным внешним видом, умственной отсталостью и эпилепсией. СМВ возникает при гетерозиготных мутациях или делециях гена *ZEB2/ZFHX1B*.

Заболевание описали в 1998 г. детский невролог Дэвид Р. Моват (David R. Mowat) и клинический генетик Мередит Дж. Вильсон (Meredith J. Wilson) (рис. 1), которые по настоящее время работают в детской больнице г. Сидней (Австралия) [18]. В соответствии с правилами русского языка верный перевод названия синдрома Mowat–Wilson — «синдром Мовата–Вильсон».



Рис. 1. Авторы описания синдрома, австралийские врачи Мередит Дж. Вильсон и Дэвид Р. Моват

Fig. 1. Authors who described the syndrome: Australian doctors Meredith J. Wilson and David R. Mowat

Синоним: болезнь Гиршпрунга с умственной отсталостью. Код по OMIM: 235730.

Генетические основы. СМВ — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией гена *ZEB2* (полное название гена: «Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 2»), расположенного на хромосоме 2q22. Аффiliated ткани включают глаза, сердце, мозг, слизистую оболочку кишечника [13].

Распространенность. Распространенность СМВ составляет 1:50 000–70 000 живых новорожденных [19].

В мировой литературе описано более 300 больных с СМВ, из них 183 женщины и 161 мужчина [15].

Клинические проявления. Характерный фенотип. Лицо квадратной формы, глубоко посаженные глаза, широкая переносица, закругленный кончик носа, острый подбородок, широкие брови и приподнятые мочки ушей с ямочкой посередине. Выраженность лицевых особенностей с возрастом увеличивается: глаза становятся глубже, подбородок — более выступающим [9]. Следует заметить, что иллюстрацией данного фенотипа являются портреты Габсбургов (рис. 2).



Рис. 2. Портрет Карла II. Художник Клаудио Козльо, 1675–1680 гг. Холст, масло. Музей Прадо, Мадрид

Fig. 2. Portrait of Charles II. Claudio Coelho, 1675–1680. Oil on canvas. Prado Museum, Madrid

Известно, что в династии Габсбургов в течение нескольких веков заключались кровосмесительные браки ради чистоты крови, и дети часто рождались

с отклонениями. Карл II Испанский стал самой наглядной жертвой длительного кровосмешения. С самого рождения у короля был целый «букет» различных заболеваний, в том числе эпилепсия. Среднестатистический человек в 5-м поколении может похвастаться 32 разными предками, а у Карла II их насчитывалось только 10, причем 8 из них вели свое начало от королевы Хуаны I Безумной (рис. 3). Испанией управляла мать Карла II, королева-регент Марианна, так как сам государь предпочитал играть с карликами. Короля ничему не обучали, а только заботились о его здоровье и время от времени проводили обряды экзорцизма (изгнания бесов). Из-за этого Карл II получил прозвище El Nachizado, или «Зачарованный». Король умер в возрасте 38 лет, не оставив наследников, так как не был способен к зачатию. Так некогда самая влиятельная правящая династия Европы в буквальном смысле выродилась [13]. Конечно, точная причина болезни Габсбургов неизвестна, но предполагается, что причиной могла быть мутация гена *ZEB2*.

Рост и масса тела при рождении обычно находятся в пределах нормы. Микроцефалия (окружность головы на ≥ 2 SD ниже среднего значения) чаще всего приобретенная, но может выявляться уже при рождении. Описан случай асимметричного краниостеноза [23]. Низкорослость (рост на ≥ 2 SD ниже среднего) становится заметна с возрастом: средний рост у взрослых составляет 165 см у мужчин и 150 см у женщин. Телосложение часто худощавое [15].

Глаза. Примерно у половины больных наблюдается косоглазие, реже встречаются астигматизм, миопия. У детей младшего возраста может отмечаться нистагм,

который с возрастом проходит. Также могут отмечаться микрофтальм, колобомы радужки/сетчатки (дифференциальный диагноз с CHARGE), птоз, катаракта, аплазия сетчатки [23].

Уши. У 1/3 больных отмечаются рецидивирующие отиты, приводящие к тугоухости [15].

Зубы. Нарушен рост зубов, широкие межзубные промежутки, гипертрофия десен, бруксизм [15].

Врожденные пороки сердца (60 % больных): стеноз легочной артерии (20 %), коарктация аорты (10 %), аномалии клапанов, тетрада Фалло. Стеноз легочной артерии может сочетаться со стенозом трахеи (<4 %).

Желудочно-кишечный тракт. Болезнь Гиршпрунга встречается у 44 % больных, еще у 30 % – хронические запоры [9, 15]. С возрастом запоры становятся тяжелее, поскольку нарастает выраженность таких факторов, как отказ от питья, особенности диеты (протертая пища, отсутствие клетчатки) [20]. Хирургическое лечение болезни Гиршпрунга осложняется необходимостью парентерального питания, энтероколитом [4, 21]. Другие желудочно-кишечные расстройства включают повторную рвоту (20 %) [15], пилоростеноз (5 %), дисфагию (редко) [1, 9].

Почки. Аномалии почек встречаются у 25 % больных: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз. Реже встречаются удвоение почки, тазовая почка, поликистоз почек.

Половая система и половое развитие. 60 % больных мужского пола имеют гипоспадию, 40 % – крипторхизм. Почти не изучены особенности полового созревания у этой категории пациентов. Упоминается

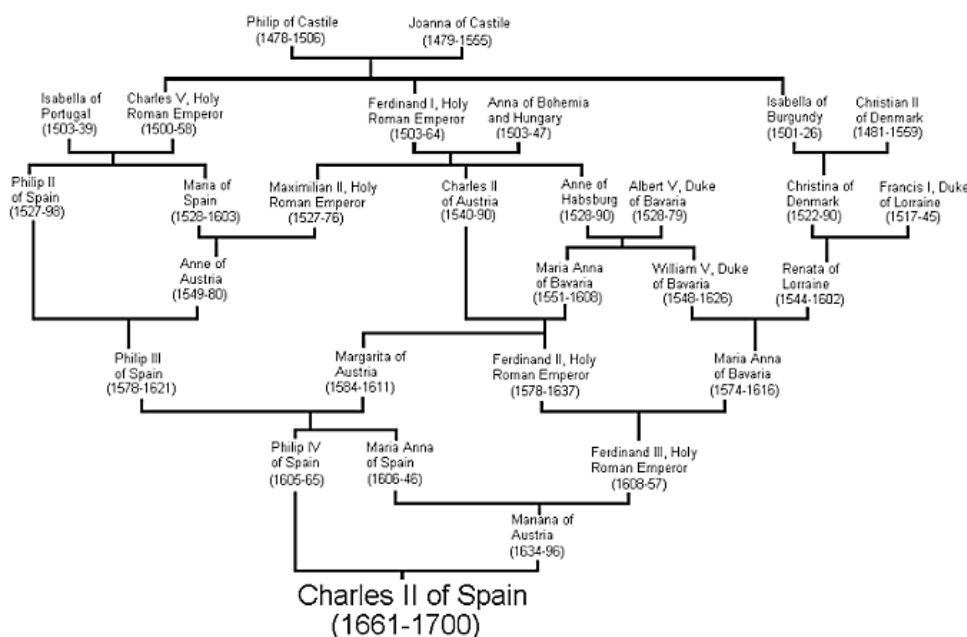


Рис. 3. Генеалогическое древо короля Испании Карла II (1661–1700). Пояснения в тексте

Fig. 3. Family tree of King Charles II of Spain (1661–1700). Explanations in the text

случай менструаций у девушки 17 лет. Описан случай задержки полового созревания у юноши 17 лет [2].

Костно-мышечные аномалии. Одним из признаков синдрома являются длинные пальцы. У маленьких детей могут выявляться задержка ядер окостенения, синдактилия. С возрастом деформируются межфаланговые суставы, формируется плоскостопие, сколиоз, камптодактилия, вальгус нижних конечностей, *hallux valgus*.

Неврологические нарушения. Мышечный тонус. Мышечная гипотония особенно характерна для детей до 1 года (синдром «вялого ребенка»). После 1 года постепенно нарастают спастика, формируются контрактуры, остеопороз, возрастает риск переломов.

Эпилепсия встречается почти у 80 % больных (табл. 1). Средний возраст дебюта — 3 года (от 1 мес до 11 лет). Характерны различные типы приступов, чаще встречаются фокальные моторные приступы и атипичные абсансы. Приступы могут провоцироваться повышением температуры. У каждого 4-го пациента эпилепсия рефрактерна к антиэпилептической терапии.

Таблица 1. Частые клинические проявления синдрома Мовата—Вильсон [1, 15]

Table 1. Common clinical manifestations of Mowat—Wilson syndrome [1, 15]

Проявление Manifestation	Частота, % Frequency, %
Эпилепсия Epilepsy	79
Микроцефалия Microcephaly	78
Гипоспадия (у мужчин) Hypospadias (in males)	60
Врожденные пороки сердца Congenital heart defects	58
Гипостатура Hypostature	46
Болезнь Гиршпрунга Hirschsprung disease	44
Крипторхизм (у мужчин) Cryptorchidism (in males)	41
Запоры Constipation	29
Аномалии мочевыделительной системы Abnormalities of the urinary tract	25
Аномалии глаз Anomalies of eyes	10
Пилоростеноз Pyloric stenosis	7
Стеноз легочной артерии Pulmonary artery stenosis	3
Готическое нёбо/расщелина Cleft palate	2

Положительный эффект стимуляции блуждающего нерва описан у 2 пациентов. В литературе описано 2 взрослых больных с СМВ, у которых антиэпилептические препараты были отменены в связи с длительной ремиссией без дальнейшего рецидива [9, 15].

Изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Основной ритм замедлен. Отмечаются нерегулярные диффузные асимметричные разряды пик — медленная волна с бифронтальным акцентом. Во время медленного сна изменения наиболее выражены [9]. Электрический эпилептический статус сна (ESES) описан у нескольких больных [3]. Во всех случаях ESES коррелировал с нарушениями поведения (по типу гиперактивности) и когнитивным дефицитом. Поэтому проведение ночного ВЭМ рекомендуется всем больным СМВ с регрессом когнитивных функций и моторных навыков (например, нарастанием атаксии, диспраксии).

Магнитно-резонансная томография головного мозга выявляет изменения в половине случаев, чаще — аномалии мозолистого тела (гипоплазия, агенезия). Также выявляют расширение желудочков, аномалии гиппокампа, кортикальные мальформации (полимикрогирия, перивентрикулярная гетеротопия, фокальная кортикальная дисплазия), лейкопатию (незрелость белого вещества), аномалии задней черепной ямки (гипогенезия червя мозжечка, макроцеребеллум), увеличение базальных ядер [11].

Когнитивные функции и поведение. Для СМВ характерна средняя или тяжелая умственная отсталость, однако уровень IQ у взрослых в литературе не описан.

Речь. У всех больных нарушено речевое развитие, обычно речь представлена отдельными словами, редко — простыми фразами [1]. Импрессивная речь развита гораздо лучше экспрессивной.

Психомоторное развитие обычно происходит с задержкой. В среднем больные начинают ходить в возрасте от 1 года 10 мес до 4 лет (средний возраст: 23 мес — 8 лет); некоторые самостоятельно не ходят. Характерна широкая опора, руки согнуты в локтевых суставах и подняты на уровень груди. Самообслуживание развито на низком уровне, обычно даже взрослые больные нуждаются в помощи. Навыки опрятности, как правило, отсутствуют, отмечается недержание мочи и кала [20].

Поведение. Характерны улыбка на лице и приступы смеха. Наблюдаются агрессия, аутоагрессия [9], стереотипии, облизывание предметов или частей тела, низкая чувствительность к боли.

Сон нарушен у 50 % пациентов: отмечаются частые или ранние пробуждения [10].

Иммунитет. Нарушения иммунитета недостаточно изучены, но есть публикации о лечении внутривенным иммуноглобулином (IVIg) [1].

Редкие случаи. Описаны единичные случаи осложнений анестезии из-за узких дыхательных путей [8], холестаз [6], медуллобластома и глиобластома [23], рабдомиосаркома [20].

Прогноз. Продолжительность жизни не отличается от таковой в общей популяции.

Генетическая диагностика. СМВ — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с патогенной мутацией гена *ZEB2*:

- большинство случаев представляют собой мутацию *ZEB2 de novo* (84 %) [9];
- гетерозиготная делеция 2q22.3 (на этом участке расположен ген *ZEB2*) (15 %) [15];
- самый редкий вариант — хромосомная патология с утратой гена *ZEB2* (около 1 %) [7].

Семейные случаи обусловлены мозаицизмом у одного из родителей. Неизвестны случаи потомства у больных с СМВ.

Диагностика включает такие исследования, как таргетное секвенирование, панель умственной отсталости, хромосомный микроматричный анализ. Фенотип СМВ довольно разнообразен, что связано с нередким вовлечением в генетическую или хромосомную аномалию соседних генов. Поэтому редкий клиницист направляет пациента сразу на таргетный анализ СМВ. К тому же таргетный анализ не покажет, насколько велика делеция или дупликация, вовлечены ли соседние гены. Таким образом, при подозрении на СМВ целесообразно назначать панель умственной отсталости или эпилепсии, а также хромосомный микроматричный анализ. Таргетное секвенирование гена *ZEB2* выявляет тип мутации (делеции/дупликации, миссенс, нонсенс и т. д.). Делеция *ZEB2* имеет разные размеры и расположение. Чем длиннее мутация, тем раньше дебютируют судороги и тем тяжелее протекает эпилепсия [9].

Генетические заболевания, с которыми проводят дифференциальный диагноз СМВ, представлены в табл. 2.

Лечение зависит от имеющихся симптомов и ориентировано на конкретные потребности.

Собственные данные. Под нашим наблюдением находятся 4 пациента (3 мальчика в возрасте 2, 13, 9 лет) и 1 девочка (3 года 11 мес); средний возраст — 7 лет. Фенотипические особенности представлены в табл. 3.

Все дети родились в срок, с нормальными массовыми показателями, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Сразу после рождения отмечены слабость сосания и недостаточная прибавка в массе тела у 3 (75 %) пациентов. У 1 пациента на 4-е сутки развилась кишечная непроходимость. Он был экстренно прооперирован с выведением илеостомы, несколько месяцев находился на парентеральном питании. Три (75 %) пациента наблюдаются кардиологом в связи с врожденным пороком сердца, причем 1 из них прооперирован в возрасте 2,5 мес. Аномалии мочевыделительной системы отмечаются у 3 (75 %) пациентов. Болезнь Гиршпрунга

диагностирована у 2 (50 %) пациентов, 1 из них — хронический носитель илеостомы.

Развитие двигательных навыков у всех детей происходило с задержкой. Самостоятельная походка сформирована у 2 детей (3 года 11 мес и 9 лет); ребенок 2 лет ходит у опоры, имеет хороший реабилитационный потенциал в отношении формирования самостоятельной ходьбы (тяжесть двигательных нарушений по шкале GMFCS соответствует уровню 1); ребенок 13 лет передвигается на коляске (GMFCS 4-го уровня).

Психическое развитие у всех пациентов ниже возрастных норм. В речи присутствуют лепетные слова («мама», «папа», «дай» и т. д.), в пределах 10 слов (100 % случаев). Однако при этом лишь 1 пациент (девочка) полностью контактна и эмоционально адекватна, у нее сформированы указательный жест и выполнение по подражанию. Остальные 3 (75 %) пациента не всегда реагируют на обращение, избирательно контактны, в поведении у них выражены стереотипии в виде взмахов и кручения кистей. Пациенты способны выполнять простые просьбы («покажи ушки», «дай руку»), не показывают цвета и формы по вербальной инструкции. Навыки опрятности не сформированы (100 %). Самообслуживание только с помощью взрослого (не могут сами есть ложкой, одеваться и т. д.).

Во всех случаях у наших пациентов диагностирована эпилепсия (табл. 4, 5, рис. 4, 5). У всех пациентов (100 %) отмечаются приступы с фокальным началом с присоединением орофациальных автоматизмов, в ряде случаев с версивным компонентом; приступы возникают во время ночного сна или вскоре после пробуждения. На ЭЭГ в интериктальном периоде в 100 % случаев зарегистрирована региональная (25 %)/мультирегиональная эпилептиформная активность, нередко с диффузным распространением с акцентом бифронтально (50 %) или биокципитально (50 %). Индекс эпилептиформной активности существенно выше во время ночного сна.

Все пациенты получают антиэпилептические препараты. В качестве стартового препарата 2 пациентам назначен леветирацетам. У одного из них (25 % в общей группе пациентов) в настоящий момент приступы купированы (монотерапия леветирацетамом). У 2-го пациента после продолжительного периода ремиссии произошел рецидив, после чего был добавлен топирамат. Приступы купированы на фоне применения комбинации леветирацетам + топирамат (25 %). С учетом предрасположенности к поражению внутренних органов каждые 6 мес проводятся контрольное ультразвуковое исследование почек и анализ мочи. Остальные 2 детей в качестве стартовой терапии получали вальпроевую кислоту (50 %) с последующей медикаментозной ремиссией более 1 года в обоих случаях. После рецидива обоим дополнительно назначен леветирацетам. У 1 (25 %) пациентки купировались приступы на фоне приема вальпроата

Таблица 2. Дифференциальный диагноз синдрома Мовата–Вильсон с другими генетическими заболеваниями [1, 18]

Table 2. Differential diagnosis between Mowat–Wilson syndrome and other genetic diseases [1, 18]

Ген Gene	Заболевание Disease	Тип наследования Inheritance pattern	Клинические признаки Clinical signs	
			Сходные с CMB Similar to MWS	Отличающиеся от CMB Different from MWS
<i>CHD7</i>	CHARGE-синдром CHARGE syndrome	AD	Колобома радужки/сетчатки (чаще) Врожденный порок сердца Крипторхизм Coloboma of the iris/retina (more common) Congenital heart defect Cryptorchidism	Строение лица Атрезия/стеноз хоан Нет болезни Гиршпрунга Facial structure Choanal atresia/stenosis No Hirschsprung's disease
<i>CREBBP</i> <i>EP300</i>	Рубинштейна–Тейби синдром Rubinstein–Taybi syndrome	AD	Нос Широкие пальцы Nose Wide fingers	Строение лица Отсутствие аномалий развития внутренних органов Facial structure No developmental abnormalities of the internal organs
<i>DHCR7</i>	Смита–Лемли–Опитца синдром Smith–Lemli–Opitz syndrome	AR	Гипоспадия у мальчиков, микроцефалия Расщелина мягкого нёба (чаще) Синдактилия Hypospadias in boys, microcephaly Soft palate cleft (more common) Syndactyly	Строение лица Полидактилия Facial structure Polydactyly
<i>KIF1BP</i>	Голдберга–Шпрингцен синдром (OMIM: 609460) Goldberg–Shprintzen syndrome (OMIM: 609460)	AR	Болезнь Гиршпрунга Микроцефалия Птоз Колобома радужки (чаще) Hirschsprung disease Microcephaly Ptosis Coloboma of the iris (more common)	Строение лица Отсутствие аномалий внутренних органов Facial structure No abnormalities of the internal organs
<i>TCF4</i>	Пита–Хопкинса синдром Pitt–Hopkins syndrome	AD	Средний возраст начала ходьбы 4–6 лет Речи нет или говорит отдельные слова Нарушения поведения Эпилепсия Микроцефалия Запоры Start to walk at the age of 4–6 years Speech is absent or severely impaired (separate words) Behavioral disorders Epilepsy Microcephaly Constipation	Строение лица Гипервентиляция, заглатывание воздуха, непроходимость Facial structure Hyperventilation, air ingestion, obstruction
<i>UBE3A</i>	Ангельмана синдром Angelman syndrome	AD	Не говорит Гипопигментация Эпилепсия Микроцефалия Атаксия Приступы смеха Мышечная гипотония до 1 года Does not speak Hypopigmentation Epilepsy Microcephaly Ataxia Spontaneous laughter Muscle hypotension up to 1 year	Нет врожденных аномалий внутренних органов No congenital abnormalities of internal organs

Примечание. CMB – синдром Мовата–Вильсон; AD – аутосомно-доминантный; AR – аутосомно-рецессивный.

Note. MWS – Mowat–Wilson syndrome; AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive.

Таблица 3. Особенности фенотипа 4 пациентов с синдромом Мовата—Вильсона, наблюдающихся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки

Table 3. Phenotype of 4 patients with Mowat—Wilson syndrome treated at Sv. Luka's Institute of Neurology and Epilepsy

Показатель Parameter	Частота, % Frequency, %
Перинатальный анамнез в норме Normal perinatal development	100
Врожденный порок сердца Congenital heart defect	75
Аномалии мочевыделительной системы Abnormalities of the urinary tract	75
Болезнь Гиршпрунга Hirschsprung disease	75
Физическое развитие на 2 SD ниже возрастной нормы Physical development below 2 SD of the age norm	75
Задержка формирования моторных навыков Delayed motor skills	100
Сформирована самостоятельная ходьба Independent walking is present	75
Микроцефалия на 2 SD ниже возрастной нормы Microcephaly (below 2 SD of the age norm)	50
Снижение контакта, избирательное выполнение команд Reduced contact, selective execution of commands	100
Стереотипии Stereotypy	75
Речь отдельными лепетными словами (до 10 слов) Severely impaired speech (prattling with separate words, up to 10 words)	75
Норма по данным магнитно-резонансной томографии Normal development according to magnetic resonance imaging	50
Фокальная кортикальная дисплазия Focal cortical dysplasia	25
Агенезия мозолистого тела, прозрачной перегородки, colpocephaly, липома в проекции стенки III желудочка Agenesis of the corpus callosum, transparent septum, colpocephaly, lipoma in the projection of the wall of the third ventricle	25

и леветирасетама. У 1 (25 %) пациента приступы купированы на комбинации вальпроат, леветирасетам, топирамат. Учитываяотягощенный соматический статус, всем пациентам регулярно проводятся фармакомониторинг

и контрольное ультразвуковое исследование внутренних органов. Явных побочных эффектов не выявлено. Приступы в начале терапии легко купируются, однако имеют тенденцию к рецидиву. Трансформации приступов на фоне терапии нами не отмечено.

Первое и единственное подробное описание эпилепсии у пациентов с СМВ было представлено итальянскими коллегами D. M. Cordelli и соавт. в 2013 г. Авторы изучили 22 генетически верифицированных случая СМВ с эпилепсией (9 мальчиков, 13 девочек), причем пациенты наблюдались в эпилептологических клиниках 20 городов Италии. Учитывали возраст дебюта, тип приступов, течение, антиэпилептические препараты, особенности ЭЭГ. В этой группе средний возраст дебюта приступов составил 14,5 мес, основной тип приступов — фокальные (моторные и атипичные абсансы). У 15 (68 %) пациентов 1-й приступ был спровоцирован лихорадкой, в дальнейшем у всех из них отмечалась фебрильная провокация приступов. Афебрильные приступы чаще возникали вскоре после засыпания. Атипичные абсансы сопровождались диффузной ритмической активностью 2,5–3,5 Гц на ЭЭГ. У 3 пациентов отмечались миоклонические приступы. Антиэпилептические препараты получали все пациенты. Препараты назначались после 1-го приступа. Приступы трудно поддавались лечению, и только у 9 из 22 пациентов удалось достигнуть ремиссии. Отмечена наибольшая эффективность вальпроата — в монотерапии и комбинации [5].

Выводы. В наблюдаемой нами группе из 4 пациентов во всех случаях была выявлена гетерозиготная делеция гена *ZEB2 de novo*. Эпилепсия отмечается у всех пациентов. Средний возраст дебюта — 13 мес. Характер приступов в нашей группе у всех пациентов был идентичным (фокальные моторные приступы, атипичные абсансы). Не отмечено случаев развития тонико-клонических приступов и эпилептического статуса. Анализ ЭЭГ показал, что уровень развития был более высоким у пациента с менее выраженным индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ, и наоборот, у пациента с наиболее выраженной задержкой развития отмечался высокий индекс эпилептиформной активности во сне. Наши данные свидетельствуют о наличии комбинированного и системного нарушения когнитивных функций, поведения и моторики у обследованных пациентов — энцефалопатии развития в сочетании с эпилептической энцефалопатией.

Эпилептиформная активность у наших пациентов с СМВ в ряде случаев имела характер доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) (см. рис. 5). Данная активность встречается у здоровых детей школьного возраста, при большом количестве заболеваний центральной нервной системы, а также при различных генетических синдромах, как в сочетании с эпилептическими приступами, так и без них. Мы

Таблица 4. Особенности течения эпилепсии у 4 пациентов с синдромом Мовата–Вильсон, наблюдающихся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки

Table 4. Characteristics of epilepsy in 4 patients with Mowat–Wilson syndrome treated at Sv. Luka's Institute of Neurology and Epilepsy

Показатель Parameter	Проявление Manifestation	Частота, % Frequency, %
Электроэнцефало- грамма Electroencephalography	Замедление биоэлектрической активности (ниже возрастной нормы) Slowing of bioelectric activity (below the age norm)	75
	Региональная эпилептиформная активность в структуре регионального замедления в правом и левом теменно-затылочно-задневисочных отделах Regional epileptiform activity within regional slowing in the right and left parietal-occipital-posterior-temporal areas	25
	Мультирегиональная эпилептиформная активность с акцентом в лобных отделах (что сочеталось с изменениями по данным магнитно-резонансной томографии: форкальная кортикальная дисплазия в 1 случае и агенезия мозолистого тела в 1 случае) Multi-regional epileptiform activity with a focus in the frontal areas (which matched findings of magnetic resonance imaging: focal cortical dysplasia in 1 case and agenesis of the corpus callosum in 1 case)	50
	Продолженное региональное замедление в правой теменно-затылочной области, биокципитально Continuous regional slowing in the right parietooccipital area (bioccipital)	25
Эпилептические приступы Epileptic seizures	Наличие Presence	100
	Фокальные моторные во время ночного сна Focal motor seizures during night sleep	100
	С фебрильной провокацией Febrile seizures	50
Эффективная терапия (эффективность 50 % и более; другие препараты не применялись) Effective therapy (≥50 % effectiveness; no other drugs have been used)	Леветирацетам Levetiracetam	100
	Топирамат Topiramate	50
	Вальпроевая кислота Valproic acid	50

Таблица 5. Электроэнцефалографическая характеристика пациентов

Table 5. Electroencephalographic characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст проведения электроэнцефалографии Age at electroencephalography	Фон Background	Периодическое региональное замедление Periodic regional slowing	Эпилептиформная активность Epileptiform activity	Индекс Index
1	2 года 2 years	Норма, дизритмична, с эпизодами замедления Normal, dysrhythmic, with episodes of slowing	POTsin POTdex БиPOT BiPOT БиFCT BiFCT	CPOdex БиCPO BiCPO	Единичные Rare
	2 года 4 мес 2 years 4 months	Норма, дизритмична Normal, dysrhythmic	FCsin CPOtsin CPOtdex	CPOdex CPOsin БиCPO BiCPO	Низкий Low

Окончание табл. 5
End of table 5

Пациент Patient	Возраст проведения электроэнце- фалографии Age at electroencepha- lography	Фон Background	Периодичес- кое регио- нальное замедление Periodic regional slowing	Эпилептиформная активность Epileptiform activity	Индекс Index
2	4 года 4 years	Замедление Slowing	FTdex FCsin БиF BiF БиОПТ BiOPT	FCsin POTsin FCdex CPdex ОТРdex БиОПТ BiOPT	—
	7 лет 7 years	Норма, дизритмична Normal, dysrhythmic	PTOsin CPsin FCsin FCdex	OPsin CPsin FCsin FCdex Odex БиО BiO	—
	9 лет 9 years	Замедление, дизритмична Slowing, dysrhythmic	FCsim CPsin FCdex CPdex БиFCT BiFCT	Csin (доминирует) Csin (predominates) PCsin Fsin CPdex Fdex Odex БиFCPT BiCPT Диф Dif	30–40
3	—	Норма Normal	—	Fsin БиF BiF	30
4	1 год 3 мес 1 year 3 months	Норма Normal	POdex OTsin БиО BiO	—	—
	2 года 5 мес 2 years 5 months	Норма Normal	Fdex Fsin	Fdex Cdex Fsin Csin БиF BiF БиО BiO Диф Dif	—
	2 года 11 мес 2 years 11 months	Норма Normal	Tsin	Fdex БиCP BiCP	—
	3 года 11 мес 3 years 11 months	Норма, дизритмична Normal, dysrhythmic	Нет None	Нет None	—

Примечание. Sin БиПОТ — бипарието-окипито-темпорально; Dex БиFCT — бифронтно-центро-темпорально; F — лобная область; БиCPO — бицентро-парието-окипитально; FC — лобно-центральный область; Диф — диффузные разряды; FT — лобно-височная область; C — центральная область; CP — центрально-теменная область; CPOT — центрально-теменно-затылочная область; O — затылочная область; OP — затылочно-теменная область; PO — теменно-затылочная область; OT — затылочно-височная область; POT — теменно-затылочно-височная область; CPO — центрально-теменно-затылочная область; PTO — теменно-височно-затылочная область; T — височная область.
Note. Sin BiPOT — biparieto-occipito-temporal; Dex BiFCT — bifronto-centro-temporal; F — frontal area; BiCPO — bicentro-parieto-occipital; FC — frontocentral area; Dif — diffuse discharges; FT — frontotemporal area; C — central area; CP — centroparietal area; CPOT — central-parietal-occipital-temporal area; O — occipital area; OP — occipitoparietal area; PO — parietooccipital area; OT — occipitotemporal area; POT — parietal-occipital-temporal area; CPO — central-parietal-occipital area; PTO — parietal-temporal-occipital; T — temporal area.



Рис. 4. Пациент 1, возраст — 2 года. Электроэнцефалограмма, бодрствование: основная активность по частотным характеристикам соответствует возрасту; на этом фоне регистрируется диффузная вспышка дельта-волн с включением билатерально-асинхронного диффузного разряда спайков, комплексов пик—волна с акцентом в лобных и центрально-теменных отделах

Fig. 4. Patient 1 (2 years old). Electroencephalogram during wakefulness: main activity is normal for this age in terms of its frequency. There is a diffuse burst of delta waves with a bilateral asynchronous diffuse discharge of spikes, peak-and-wave complexes primarily originating from the frontal and centroparietal areas

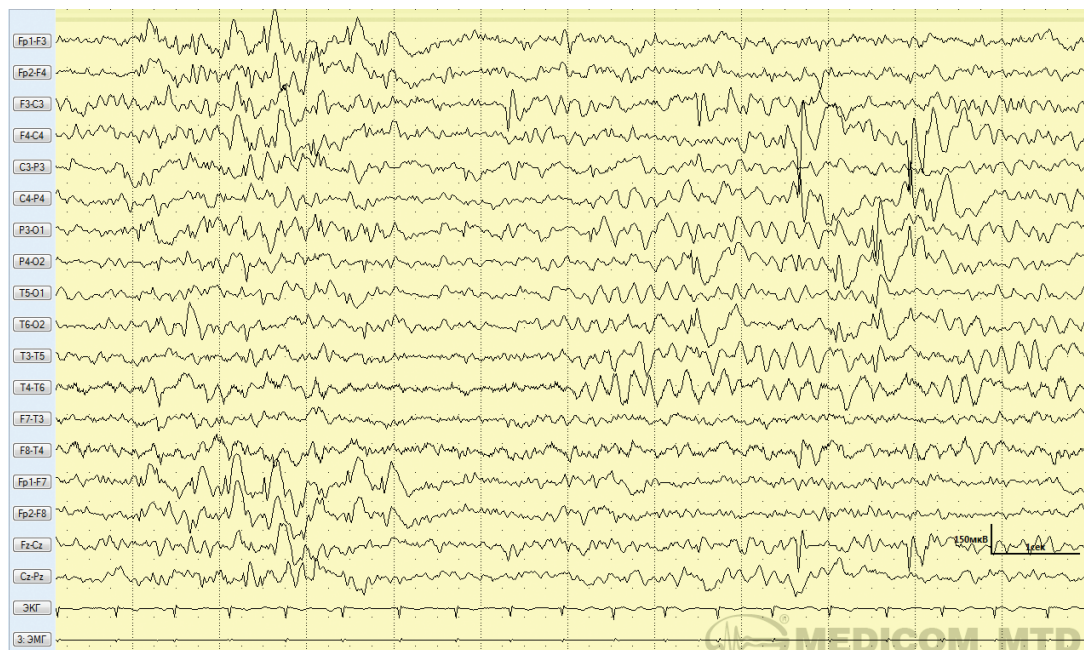


Рис. 5. Пациент 2, возраст — 9 лет. Электроэнцефалограмма: замедление основной активности до 5 Гц; регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность с преобладанием ритмичных бифронтальных разрядов. Эпилептиформная активность в центральных отделах соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства

Fig. 5. Patient 2 (9 years old). Electroencephalogram: slowing of the main activity to 5 Hz; multi-regional epileptiform activity with predominance of rhythmic bifrontal discharges. Epileptiform activity in the central areas represented by benign epileptiform discharges of childhood

предполагаем, что в данном случае наличие ДЭПД являются отражением теории Н. Doose о незрелом мозге. И факт появления ДЭПД на ЭЭГ у пациентов с СМВ

может указывать на возможность достижения ремиссии в дальнейшем, а также помогает в выборе антиэпилептических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adam M.P., Conta J., Bean L.J.H. Mowat–Wilson Syndrome. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/>.
- Adam M.P., Schelley S., Gallagher R. et al. Clinical features and management issues in Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:2730–41. DOI: 10.1002/ajmg.a.31530.
- Bonanni P., Negrin S., Volzone A. et al. Electrical status epilepticus during sleep in Mowat–Wilson syndrome. *Brain Dev* 2017;39:727–34. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.04.013.
- Bonnard A., Zeidan S., Degas V. et al. Outcomes of Hirschsprung's disease associated with Mowat–Wilson syndrome. *J Pediatr Surg* 2009;44:587–91. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.066.
- Cordelli D.M., Garavelli L., Savasta S. et al. Epilepsy in Mowat–Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype. *Am J Med Genet A* 2013;161A:273–84.
- Cui S., Erlichman J., Russo P. et al. Intrahepatic biliary anomalies in a patient with Mowat–Wilson syndrome uncover a role for the zinc finger homeobox gene *ZFHX1B* in vertebrate biliary development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:339–44.
- Dastot-Le Moal F., Wilson M., Mowat D. et al. *ZFHX1B* mutations in patients with Mowat–Wilson syndrome. *Hum Mutat* 2007;28:313–21.
- Deshmukh A.S., Kelkar K.V., Khedkar S.M. et al. Anaesthetic management of Mowat–Wilson syndrome. *Indian J Anaesth* 2016;60:292–4. DOI: 10.4103/0019-5049.179472.
- Evans E., Einfeld S., Mowat D. et al. The behavioral phenotype of Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:358–66.
- Evans E., Mowat D., Wilson M., Einfeld S. Sleep disturbance in Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170:654–60.
- Garavelli L., Ivanovski I., Caraffi S.G. et al. Neuroimaging findings in Mowat–Wilson syndrome: a study of 54 patients. *Genet Med* 2017;19:691–700. DOI: 10.1038/gim.2016.176.
- Garavelli L., Zollino M., Mainardi P.C. et al. Mowat–Wilson syndrome: facial phenotype changing with age: study of 19 Italian patients and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009;149A:417–26.
- Mowat–Wilson Syndrome. Available at: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/9673/mowat-wilson-syndrome>.
- Карл II — последний из Габсбургов, или Как кровосмешение привело к вырождению целой династии. Доступно по: <https://kulturologia.ru/blogs/181116/32289/>. [Charles II: the last of the Habsburgs. How incest led to the degeneration of an entire dynasty. Available at: <https://kulturologia.ru/blogs/181116/32289/>. (In Russ.)].
- Ivanovski I., Djuric O., Caraffi S.G. et al. Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat–Wilson syndrome and recommendations for care. *Genet Med* 2018;20:965–75.
- Mowat D.R., Croaker G.D., Cass D.T. et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23. *J Med Genet* 1998;35:617–23.
- Mowat D.R., Wilson M.J. Mowat–Wilson syndrome. In: *Management of Genetic Syndromes*. New York: John Wiley and Sons, 2010. Pp. 517–529.
- Mowat D.R., Wilson M.J., Goossens M. Mowat–Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003;40:305–10.
- Niemczyk J., Einfeld S., Mowat D. et al. Incontinence and psychological symptoms in individuals with Mowat–Wilson Syndrome. *Res Dev Disabil* 2017;62:230–7.
- Rogac M., Kitanovski L., Writzl K. Co-occurrence of rhabdomyosarcoma and Mowat–Wilson syndrome: is there a connection? *Clin Dysmorphol* 2017;26:185–6.
- Smigiel R., Szafranska A., Czyzewska M. et al. Severe clinical course of Hirschsprung disease in a Mowat–Wilson syndrome patient. *J Appl Genet* 2010;51:111–3.
- Valera E.T., Ferrza S.T., Brassesco M.S. et al. Mowat–Wilson syndrome: the first report of an association with central nervous system tumors. *Childs Nerv Syst* 2013;29:2151–5.
- Wenger T.L., Harr M., Ricciardi S. et al. CHARGE-like presentation, craniosynostosis and mild Mowat–Wilson syndrome diagnosed by recognition of the distinctive facial gestalt in a cohort of 28 new cases. *Am J Med Genet A* 2014;164A:2557–66. DOI: 10.1002/ajmg.a.36696.

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.

Статья поступила: 07.09.2021. **Принята к публикации:** 10.10.2021.
Article submitted: 07.09.2021. **Accepted for publication:** 10.10.2021.