

Мутации в гене *ARX*: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов

И.В. Иванова¹, К.Ю. Мухин^{1,2}, О.А. Пылаева^{1,2}, М.Ю. Бобылова^{1,2}, Н.Е. Кваскова¹, А.С. Петрухин²

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. Академика Анохина, 9

Контакты: Ирина Викторовна Иванова driraivanova@gmail.com

Ген *ARX* (*Aristaless-related homeobox*) относится к семейству гомеобоксных генов парного типа и играет важную роль в эмбриональном развитии, особенно в развитии головного мозга. Мутации в гене *ARX* демонстрируют значительную внутри- и межсемейную плейотропию в сочетании с генетической гетерогенностью и вызывают широкий спектр заболеваний. Они проявляются 4 основными клиническими признаками: различными аномалиями развития головного мозга и половых органов, эпилепсией и умственной отсталостью. Авторы представляют 3 собственных клинических наблюдения: девочки с дупликацией на коротком плече X-хромосомы (*Xp11.22-p22.33*), включающей гены *ARX* и *CDKL5*; девочки и мальчика с не описанной ранее миссенс-мутацией в гене *ARX* (*chrX:25031522C>A*), приводящей к замене аминокислоты в 197-й позиции белка (р. Gly197Val, NM_139058.2). Во всех случаях наблюдались тяжелая рефрактерная к терапии эпилепсия и задержка психомоторного развития разной степени тяжести. У пациентов с миссенс-мутацией были выявлены двигательные нарушения в виде стереотипных движений (у девочки), хореоатетоза и дистонических атак (у мальчика). У всех пациентов отмечены изменения на электроэнцефалограмме, значимые изменения при нейровизуализации отсутствовали. Описанные случаи расширяют клинический спектр проявлений мутаций в гене *ARX*.

Ключевые слова: ген *ARX*, дупликация, миссенс-мутация, эпилепсия, умственная отсталость, двигательные нарушения

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67

MUTATIONS IN THE *ARX* GENE: CLINICAL, ELECTROENCEPHALOGRAPHIC AND NEUROIMAGING FEATURES IN 3 PATIENTS

I.V. Ivanova¹, K.Yu. Mukhin¹, O.A. Pylaeva¹, M.Yu. Bobylova², N.E. Kvaskova¹, A.S. Petrukhin²

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

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

The *Aristaless-related homeobox* (*ARX*) gene is a member of the paired-type homeodomain transcription factor family with critical roles in embryonic development, particularly in the developing brain. Mutations in *ARX* gene demonstrate striking intra- and interfamilial pleiotropy together with genetic heterogeneity and lead to a broad spectrum of diseases. They give rise to 4 key phenotypic features: a different types of brain malformation, abnormal genitalia, epilepsy and intellectual disability. Authors present 3 clinical cases: a girl with duplication on the short arm of X-chromosome (*Xp11.22-p22.33*), which include genes *ARX* and *CDKL5*; a girl and a boy with a missense mutation in *ARX* gene that have not been previously described (*chrX:25031522C>A*), causes the substitution of an amino acid in the 197 protein position (p.Gly197Val, NM_139058.2). All patients suffer from severe epilepsy, that is refractory to antiepileptic drugs, and all of them have different degrees of psychomotor delay. The patients with missense mutation also have movement disorders: stereotypic movements in the girl and choreoathetosis and dystonia in the boy. Electroencephalographic abnormalities have been identified in all patients, and there were not significant abnormalities on magnetic resonance imaging in all cases. The described cases broaden the clinical spectrum of mutations in *ARX* gene.

Key words: *ARX* gene, duplication, missense-mutation, epilepsy, intellectual disability, movement disorders

Введение

X-сцепленный ген *ARX* (*Aristaless-related homeobox*) (код в базе GenBank — NM_139058.2, код в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) — 300382) был впервые выявлен и описан у рыб вида Данио-рерио (лат. *Danio rerio*) и мышей и получил свое название благодаря структурному сходству

с гомеобоксным геном *Al* дрозофилы, кодирующим одноименный белок [17]. Человеческий ортолог был описан в 2002 г. P. Stromme и соавт. [25]. Ген картирован на коротком плече X-хромосомы в положении 21.3 и занимает геномную область размером примерно 12,5 Кб, его геномные координаты (GRCh38) — X:25,003,693–25,015,947 [10, 23].

Ген *ARX* состоит из 5 кодирующих экзонов и относится к семейству гомеобоксных генов парного типа, которые проявляют свою активность во время раннего эмбрионального развития, управляя образованием многих структур тела. В частности, белок *ARX*, как полагают исследователи, участвует в развитии поджелудочной железы, семенников, мозга, мышц. В поджелудочной железе, яичках и скелетных мышцах белок *ARX* участвует в регуляции процесса дифференциации клеток, а в развивающемся мозге — в контроле миграции нейронов (OMIM 300 382) [4, 25].

Белок *ARX* является фактором транскрипции. Он состоит из 562 аминокислот и имеет несколько важных функциональных доменов: ДНК-связывающий гомеодомен (aa 328–387), домен *Aristaless* (aa 527–542), октапептид (aa 27–34), домен с высоким содержанием остатков кислых аминокислот (aa 224–255), 4 полиаланиновых тракта (*Ala1*, aa 100–115; *Ala2*, aa 144–155; *Ala3* aa 275–281; *Ala4*, aa 432–440) и 3 последовательности, необходимые для попадания фактора транскрипции в ядро (*NLS1*, aa 82–89; *NLS2*, aa 325–332; *NLS3*, aa 379–386). Их функции известны лишь частично. Так, гомеодомен является ДНК-связывающим и выполняет роль супрессора, а домен *Aristaless* — роль активатора транскрипции. Полная биохимическая характеристика нормального и мутантного белка *ARX* требует дальнейшего изучения [10, 17].

Исследования на экспериментальных моделях показали, что белок *ARX* участвует в развитии вставочных нейронов, происходящих из субкортикальной пролиферативной зоны, в том числе ГАМКергических вставочных нейронов, которые играют важную роль в обработке информации. Показано, что фактор транскрипции *Dlx1/2* регулирует экспрессию *ARX*, а *Lhx6* также регулирует транскрипцию генов *ARX* и *СХСК7*. Ген *ARX* действует и как супрессор, и как активатор транскрипции. Он регулирует транскрипцию нескольких генов, включая другие факторы транскрипции, такие как *Lxg7*, *Gbx1*, *Ebf3*, *Lmo1/3/4* и *Shox2*, каждый из которых играет определенную роль в пролиферации, миграции и дифференцировке вставочных нейронов. Другие мишени *ARX*, такие как *Sxcr4*, кодируют рецепторы хемокинов, которые непосредственно участвуют в миграции вставочных нейронов во время эмбрионального и раннего постнатального развития. Создание экспериментальных моделей позволяет в перспективе исследовать и внедрять технологии для тестирования дифференцировки вставочных нейронов и разработки генной терапии [5, 9, 19, 28].

Мутации в гене *ARX* проявляются у пациентов 4 основными клиническими признаками: различными аномалиями развития головного мозга и половых органов, эпилепсией и умственной отсталостью [7, 12, 27]. Установлено, что мутации в гене *ARX*

демонстрируют значительную внутри- и межсемейную плеiotропию и вызывают широкий спектр заболеваний [1, 6, 7, 10, 12–14, 22–25, 27], таких как:

- X-сцепленная лиссэнцефалия с агенезией мозолистого тела и наружными половыми органами промежуточного типа (OMIM 300 215);
- гидроцефалия с аномальным строением половых органов (OMIM 300 215);
- синдром Отахара, или ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (OMIM 308 350);
- синдром Веста (X-сцепленные инфантильные спазмы с умственной отсталостью);
- X-сцепленная миоклоническая эпилепсия со спастичностью и умственной отсталостью;
- синдром Партингтона (умственная отсталость, атаксия и дистония) (OMIM 309 510);
- синдром Прауда (вторичная микроцефалия, умственная отсталость, агенезия мозолистого тела и характерный лицевой дисморфизм) (OMIM 300 004);
- обсессивно-компульсивное расстройство [30];
- X-сцепленная умственная отсталость и аутизм [12, 13];
- кинетическая (динамическая) апраксия [6].

Также в эксперименте на мышах доказана роль мутации в гене *ARX* в возникновении гипоталамической дисфункции [26].

Характерной чертой мутаций в гене *ARX* является значительная внутри- и межсемейная плеiotропия в сочетании с генетической гетерогенностью [23]. Со времени открытия гена *ARX* появились описания более 100 семей и изолированных случаев носительства около 59 различных его мутаций, большинство из которых являются экспансиями полиаланиновых трактов [10, 23], а другие варианты включают мутации, нарушающие сплайсинг, нонсенс- и миссенс-мутации: делеции, вставки и дупликации.

Принципиально важно разделение мутаций в гене *ARX* на 2 основные группы в зависимости от наличия или отсутствия порока развития головного мозга (лиссэнцефалия, гидроцефалия, агенезия мозолистого тела, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, асимметричная полимикрогирия и перивентрикулярная узловатая гетеротопия) [13, 14, 18]. Также прослеживается четкая корреляция между генотипом и фенотипом [13]: легкие формы заболевания, включая несиндромальную умственную отсталость, обычно возникают при экспансиях в I и II полиаланиновых трактах и миссенс-мутациях, а тяжелые формы с пороками развития головного мозга — при мутациях, полностью нарушающих функцию белка *ARX*, таких как нарушающие сплайсинг, нонсенс-мутации, вставки и делеции [13, 14, 23]. Кроме того, некоторые

нуклеотидные замены, вызывающие определенные неконсервативные миссенс-мутации в гомеодомене и участке, предшествующем домену Aristaless, приводят к тяжелой клинической картине заболевания, что наводит на мысль о критической важности данных аминокислотных остатков для функционирования белка [13, 16, 23].

Несмотря на большую вариабельность заболеваний, сцепленных с мутациями в гене *ARX*, чаще других встречаются эпилептические синдромы Веста и Отахара. Показано, что абберации в гене *ARX* составляют 5,2 % всех генетических причин ранних эпилептических энцефалопатий и X-сцепленных инфантильных спазмов с умственной отсталостью у мальчиков [13]. А.К. Kwong и соавт. предложили обязательное включение мутации гена *ARX* наравне с мутациями *CDKL5*, *KCNQ2*, *PCDH19*, *SCN1A*, *SCN2A* и *STXBP1* в рекомендуемую скрининговую панель при эпилептических энцефалопатиях неясной этиологии [15].

Представляем клинические данные, а также результаты электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследований 3 пациентов с мутациями в гене *ARX*.

Материалы и методы

В исследование включены 3 пациента с верифицированными мутациями в гене *ARX*, наблюдавшиеся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. Всем пациентам проводились неврологическое и нейропсихологическое обследование, видео-ЭЭГ-мониторинг с записью бодрствования и сна на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03» 11-й модификации («Медиком МТД», Россия), а также магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием МР-систем Signa Infinity и Discovery MR 450 (GE Healthcare, США) с напряжением магнитного поля 1,5 Т для выявления структурных аномалий головного мозга. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено на базе лаборатории «Геномед» (Москва, Россия) и включало кариотипирование методом сравнительной геномной гибридизации, хромосомный микроматричный анализ и генетическую панель «Наследственные эпилепсии».

Результаты

Результаты обследования 3 пациентов с мутациями в гене *ARX* суммированы в таблице.

Клинический случай 1

Пациентка Э.М., 2 года 9 мес, наблюдается с диагнозом «генетическая фокальная эпилепсия, задержка психомоторного развития». Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, срочных самостоятельных родов, масса тела при рождении — 2790 г,

оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Раннее развитие с задержкой, которая стала заметной с 4 мес. Ребенок ходит самостоятельно с 2 лет.

Дебют эпилепсии в возрасте 11 мес, на фоне лихорадки. Приступы версивные, гемиклонические (преимущественно слева, но 1 раз справа) и билатеральные тонико-клонические (с преобладанием слева), в ряде случаев сопровождаются тошнотой, рвотой. Только 3 приступа были фебрильными, остальные возникали при нормальной температуре. Фебрильные гемиклонические приступы продолжались до 40 мин и купировались после введения диазепама. Частота приступов — от 4 раз в день до 1 раза в 1–2 мес. Всего зарегистрировано 9 приступов.

Пациентка получала препараты вальпроевой кислоты в монотерапии без эффекта и в комбинации с левитирацетамом с положительным эффектом (ремиссия в течение 6 мес). Рецидив в возрасте 1,5 года. В неврологическом статусе: мышечная гипотония, выраженная атаксия. Контакт доступен, некоторые инструкции выполняет. На момент осмотра речь лепетная, говорит несколько слов. Видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна (в возрасте 1,5 года): возрастная норма. Эпилептиформная активность отсутствует, патологических форм активности не зарегистрировано. Видео-ЭЭГ-мониторинг в динамике (в возрасте 2 года 9 мес): основная активность фона соответствует возрастной норме; во сне выявляются эпизоды периодического регионального замедления тета-диапазона в правой лобно-височной области, зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правой височно-лобной и левой лобно-центральной областях (рис. 1). МРТ: без значимых изменений структуры головного мозга.

При кариотипировании методом сравнительной геномной гибридизации выявлена дупликация на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22-p22.33). Данный регион включает гены *ARX* и *CDKL5*.

Клинический случай 2

Пациентка Е.О., 7 лет. Наблюдается с диагнозом «генетическая фокальная эпилепсия с длительными билатеральными тонико-клоническими приступами, задержка психомоторного развития». Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с хронической внутриутробной гипоксией, 2-х родов (1-е роды — мальчик, здоров) путем планового кесарева сечения (рубец на матке) на 38-й неделе, масса тела при рождении — 2750 г. Закричала сразу, однако затем произошла остановка дыхания, и проводилась искусственная вентиляция легких в течение 12 ч. Раннее развитие до 3 мес было нормальным. После дебюта эпилепсии стала развиваться с задержкой: переворачивается с 6 мес, сидит с 1 года, ходит с 2 лет 2 мес. При осмотре выявляется синдактилия на руках и ногах (такая же синдактилия наблюдается у брата и прабабушки пробанда). Частые стереотипные движения в виде взмахов и хлопков руками и ногами,

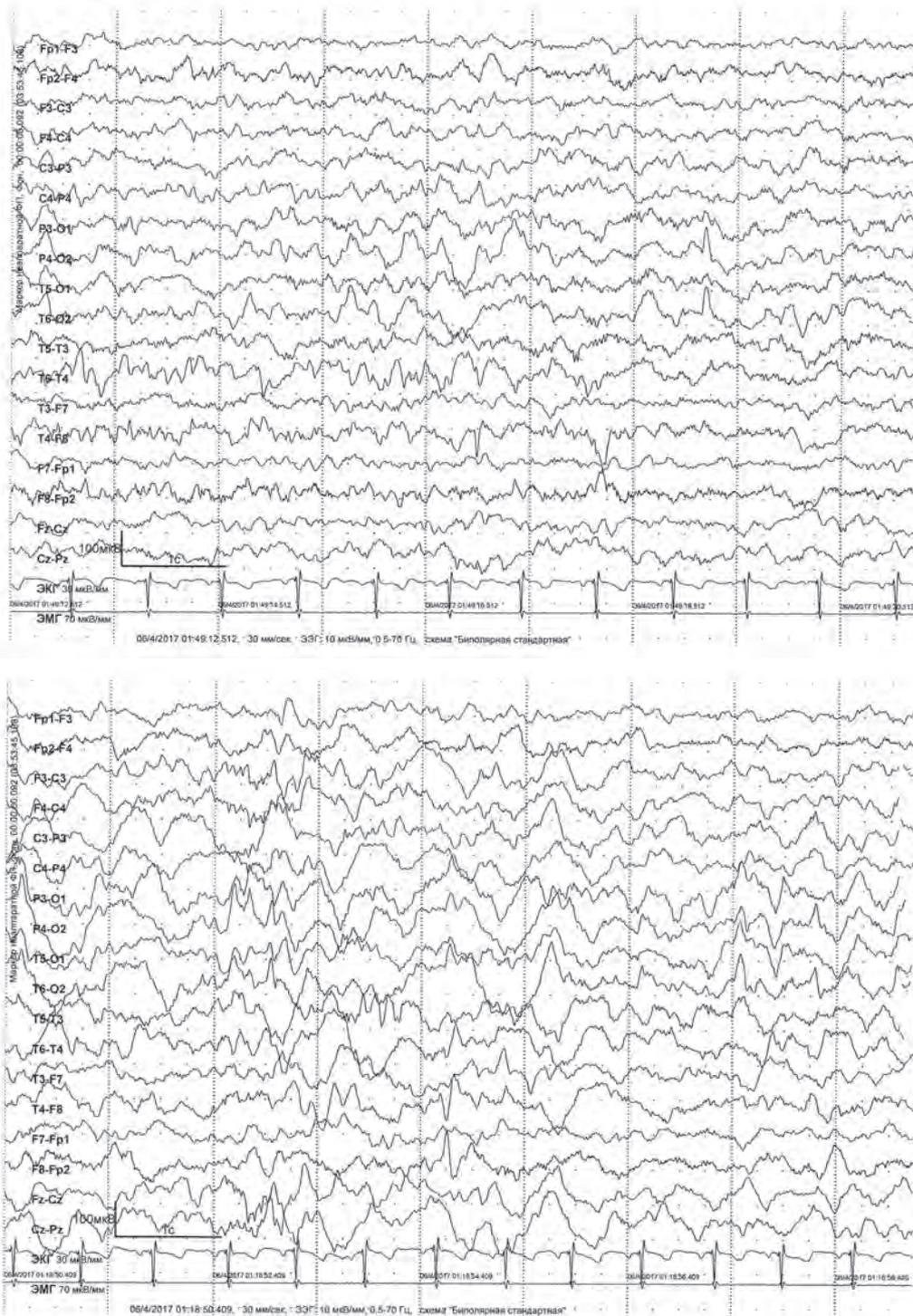


Рис. 1. Пациентка Э.М., 2 года 9 мес. Фрагменты электроэнцефалограммы, полученной при видео-ЭЭГ-мониторинге сна: эпилептиформная активность в структуре периодического регионального замедления в правой лобно-височной области
Fig. 1. Patient E.M., 2 years and 9 months. Fragments of the electroencephalogram obtained during video-EEG monitoring during sleep: epileptiform activity within a regional periodic deceleration in the right frontotemporal area

немотивированный смех. В неврологическом статусе: без очаговой симптоматики. Выраженная задержка психоречевого развития. Аутистические черты в поведении.

Дебют эпилепсии в возрасте 3 мес. Приступы диалептические, симметричные аксиальные тонические и билатеральные тонико-клонические. Частое возникновение эпилептического статуса билатеральных

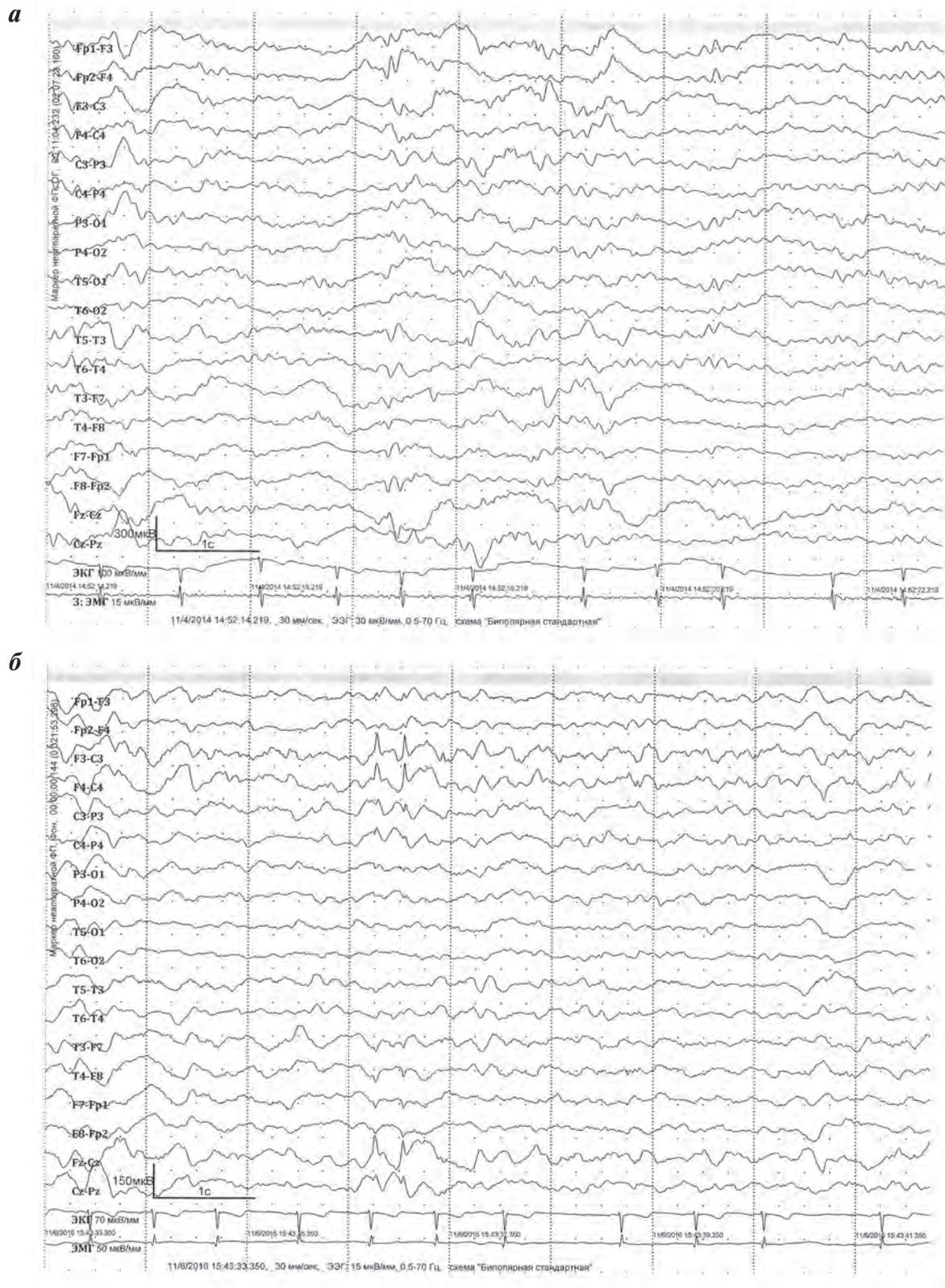


Рис. 2. Пациентка Е.О. Диагноз: генетическая фокальная эпилепсия с длительными билатеральными тонико-клоническими приступами, задержка психомоторного развития. Электроэнцефалограмма сна, выполненная в 4 года (а) и 6 лет (б): регистрируется эпилептиформная активность в правых и левых лобно-центральных отведениях, по морфологии соответствующая доброкачественным эпилептиформным паттернам детства
Fig. 2. Patient E.O. Diagnosis: hereditary focal epilepsy with long-lasting bilateral tonic-clonic seizures, delay of psycho-speech development. Electroencephalogram during sleep at the age of 4 (a) and 6 (b) years: epileptiform activity (with morphologic features of benign epileptiform discharges of childhood) is registered in the right and left frontocentral leads

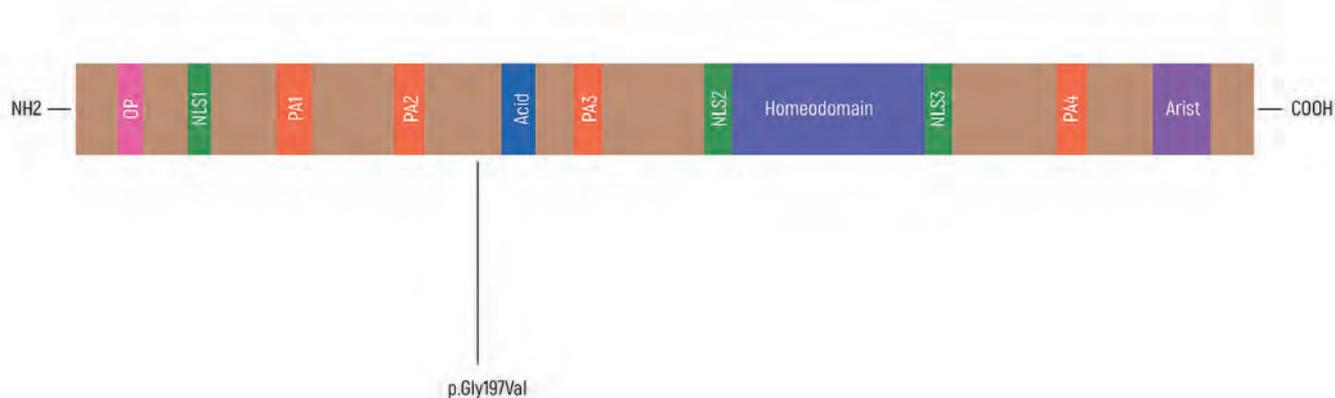


Рис. 3. Схематичное изображение миссенс-мутации в гене ARX у пациентов Е.О. и А.Б.
Fig. 3. Scheme of missense mutation in the ARX gene in patients E.O. and A.B.

тонико-клонических приступов. Первоначально частота приступов составляла от 1 до 4 раз в день, но на фоне терапии уменьшилась до 1 раза в 1–2 мес.

Получала препараты вальпроевой кислоты с временным положительным эффектом (ремиссия более года). В возрасте 2 года 2 мес — рецидив. Также принимала окскарбазепин, леветирацетам, вигабатрин, топирамат, руфинамид — без существенного эффекта. Видео-ЭЭГ-мониторинг в возрасте 3 и 4 года: основная активность соответствует возрасту, с эпизодами умеренного тета-замедления. Регистрируется эпилептиформная активность по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) по правым и левым лобно-центральному отведениям независимо, с нарастанием во сне, но без диффузного распространения (рис. 2а). Видео-ЭЭГ-мониторинг в возрасте 6 лет: отрицательная динамика в виде умеренного замедления основной активности фона, появления периодического регионального замедления дельта- и тета-диапазона в правой и левой лобно-центрально-височных областях независимо, а также бифронтально. Регистрируется эпилептиформная активность во сне, в левой лобно-центрально-височной, правой лобно-центральной, левой и правой затылочной областях независимо, а также в виде бифронтально-центрально-темпоральных разрядов (рис. 2б). МРТ: норма.

При секвенировании («неврологическая панель») выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация во 2-м экзоне гена ARX (chrX:25031522C>A), приводящая к замене аминокислоты в 197-й позиции белка (p. Gly197Val, NM_139058.2) (рис. 3). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Также у пациентки выявлена мутация в гене CD96. Мутации в данном гене описаны у пациентов с С-синдромом (тригоноцефалия Опица), наиболее постоянным признаком которого является тригоноцефалия, возникающая у всех больных. Поскольку у пациентки нет тригоноцефалии, данная мутация, по всей вероятности, не имеет клинической значимости.

Клинический случай 3

Пациент А.Б., 1 год 9 мес. Диагноз: генетическая фокальная эпилепсия, задержка психомоторного развития. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, 1-х родов, осложнившихся гипоксией плода и экстренным кесаревым сечением. В течение 1-го месяца жизни сохранялся синдром угнетения (сонливость, вялость, парентеральное питание). Ранее развитие с выраженной задержкой двигательного и психического развития с рождения.

Дебют эпилепсии в возрасте 2,5 мес. Приступы версивные, аутомоторные с ороалиментарными автоматизмами и гипермоторным компонентом, длительностью до 3 мин. Частота приступов — от 3 до 7 раз в месяц.

При неврологическом обследовании в настоящее время: взгляд не фиксирует, альтернирующее сходящееся косоглазие, нистагм, диффузная мышечная гипотония, хореоатетоз, дистонические атаки. Голову не держит, не переворачивается. Повышенная чувствительность при прикосновении к голове, рукам: возникает плач, экстензорная ригидность. Также страдает гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Видео-ЭЭГ-мониторинг: основной ритм соответствует возрастной норме, регистрируется периодическое региональное тета- и дельта-замедление в правой и левой височно-теменно-затылочной и правой лобно-центрально-теменной областях. Выявляется эпилептиформная активность во сне, в структуре замедления, низким индексом в виде низкоамплитудных острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна в левой височно-затылочной области. Зарегистрирован фокальный аутомоторный приступ (с ороалиментарными автоматизмами и гипермоторным компонентом) с переходом в правосторонний версивный приступ, исходящий, вероятнее всего, из правой височно-затылочно-теменной области. МРТ: значимых структурных нарушений в головном мозге не выявлено.

При хромосомном микроматричном анализе выявлена не описанная ранее гетерозиготная мутация во 2-м экзоне гена ARX (chrX:25031522C>A). Та же мутация выявлена у матери пробанда.

Результаты обследования 3 пациентов с верифицированными мутациями в гене *ARX*
 Results of examination in 3 patients with verified mutations in the *ARX* gene

Пациент Patient	Э. М. E. M.	Е. О. E. O.	А. Б. A. B.
Возраст на момент исследования Age upon examination	2 года 9 мес 2 years and 9 months	7 лет 7 years	1 год 9 мес 1 year and 9 months
Пол Gender	Женский Female	Женский Female	Мужской Male
Мутация Mutation	Дупликация на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22-p22.33), включающая гены <i>ARX</i> и <i>CDKL5</i> Duplication of the short arm of the X chromosome (Xp11.22-p22.33), involving the <i>ARX</i> and <i>CDKL5</i> genes	Гетерозиготная миссенс-мутация во 2-м экзоне гена <i>ARX</i> (chrX:25 031 522C>A) Heterozygous missense mutation in exon 2 of the <i>ARX</i> gene (chrX:25 031 522C>A)	Гемизиготная миссенс-мутация во 2-м экзоне гена <i>ARX</i> (chrX:25 031 522C>A) Hemizygous missense mutation in exon 2 of the <i>ARX</i> gene (chrX:25 031 522C>A)
Перинатальный анамнез Perinatal anamnesis	Не отягощен Within the norm	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, искусственная вентиляция легких в течение 12 ч Hypoxic-ischemic encephalopathy, artificial pulmonary ventilation during 12 hours	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром угнетения Hypoxic-ischemic encephalopathy, suppression syndrome
Раннее развитие Early development	До 4 мес по возрасту, затем с задержкой Within the norm up to the age of 4 months, then with a delay	До 3 мес по возрасту, затем с задержкой Within the norm up to the age of 3 months, then with a delay	Выраженная задержка психомоторного развития с рождения Significant delay of psychomotor development since birth
Фенотипические особенности Phenotypic features	Без особенностей None	Синдактилия на руках и ногах Syndactyly of hands and feet	Без особенностей None
Неврологический статус на момент осмотра Neurological status upon examination	Выраженная атаксия, диффузная мышечная гипотония Pronounced ataxia, diffuse muscular hypotonia	Без очаговой симптоматики Without focal symptoms	Взгляд не фиксирует, альтернирующее сходящееся косоглазие, нистагм, диффузная мышечная гипотония, хореоатетоз, дистонические атаки. Голову не держит, не переворачивается. Нарушение тазовых функций по центральному типу The patient does not fix his eyes, has alternating convergent strabismus, nystagmus, diffuse muscular hypotonia, choreoathetosis, dystonic attacks. He does not hold up the head, does not turn over. Impaired pelvic functions (central type)
Другие симптомы Other symptoms	Выраженная задержка психоречевого развития Significant delay of psychospeech development	Тяжелая задержка психоречевого развития. Стереотипные движения в виде взмахов и хлопков руками и ногами, немотивированный смех. Элементы аутистического поведения Severe delay of psychospeech development. Stereotyped movements (hands and feet waving, clapping), unmotivated laughter. Elements of autistic-like behavior	Тяжелая задержка психоречевого развития. Повышенная чувствительность при прикосновении к голове, рукам: возникает плач, экстензорная ригидность Severe delay of psychospeech development. Increased tactile sensitivity when touching the head or hands: crying, extensor rigidity
Возраст дебюта эпилепсии Age of epilepsy onset	11 мес 11 months	3 мес 3 months	2,5 мес 2.5 months

Окончание таблицы

End of the table

Пациент Patient	Э. М. E. M.	Е. О. E. O.	А. Б. A. B.
Тип приступов Type of seizures	Версивные, гемиклониче- ские, билатеральные тоники-клонические Versive, hemiclonic, bilateral tonic-clonic	Диалептические, симметричные аксиальные тонические, билате- ральные тоники-клонические Dialeptic, symmetric tonic axial, bilateral tonic-clonic	Версивные, фокальные аутомо- торные с ороалиментарными автоматизмами и гипермоторным компонентом Versive, focal automotor seizures with oroalimentary automatisms and a hypermotor component
Частота приступов в дебюте Frequency of seizures at the disease onset	До 4 в день Up to 4 seizures a day	От 1–4 в день, часто статусное течение From 1–4 seizures a day, frequent periods of status epilepticus	От 3 до 7 в месяц From 3 to 7 seizures per month
Антиэпилептиче- ские препараты, эффективность терапии Antiepileptic drugs and treatment efficacy	Препараты вальпроевой кислоты + леветирацетам – ремиссия 6 мес, затем рецидив Valproic acid + levetiracetam – remission during 6 months, then a relapse	Препараты вальпроевой кислоты – ремиссия более года, затем рецидив; окскарбазепин, леветирацетам, вигабатрин, топирамат, руфина- мид – без существенного эффекта Valproic acid – remission during more than a year, then a relapse; oxcarbazepine, levetiracetam, vigabatrin, topiramate, rufinamide – no significant effect	Леветирацетам – без существен- ного эффекта Levetiracetam – no significant effect
Частота приступов на момент иссле- дования Frequency of seizures upon examination	В среднем 1 в 40 дней On average, 1 seizure in 40 days	Один в 1–2 мес One seizure in 1–2 months	Три в месяц Three seizures per months
Электроэнцефало- графия Electroencephalo- graphy	В 1,5 года: ОА – возраст- ная норма, без патологиче- ской медленноволновой активности и ЭА. В 2 года 9 мес: ОА – воз- растная норма, во сне – ПРЗ в правой лобно-ви- сочной области, ЭА в правой височно-лобной и левой лобно-центральной областях At the age of 1.5 years: BA within the age norm, no pathological slow-wave activity, no EA. At the age of 2 years and 9 months: BA within the norm, PRS in the right frontotemporal area and EA in the right temporofrontal and left frontocentral areas are registered during sleep	В 3 и 4 года: ОА – возрастная норма, ЭА – доброкачественные эпилепти- формные паттерны детства по пра- вым и левым лобно-центральному отведениям независимо. В 6 лет: тета-замедление ОА, ПРЗ в правой и левой лобно-центрально- височных областях независи- мо, а также бифронтально, ЭА во сне в левой лобно-центрально- височной, правой лобно-цент- ральной, левой и правой затылоч- ной областях независимо At the age of 3 and 4 years: BA within the age norm; EA – benign epileptiform discharges of childhood are registered in the right and left frontocentral leads independently. At the age of 6 years: theta deceleration of the BA; PRS is registered in the right and left frontocentrotemporal areas independently and in bifrontal leads; EA is registered during sleep in the left frontocentrotemporal, right frontocentral, left and right temporal areas independently	ОА – возрастная норма, ПРЗ в правой и левой височно-темен- но-затылочной и правой лобно- центрально-теменной областях, ЭА в левой височно-затылочной области. Фокальный аутомотор- ный приступ (с ороалиментарными автоматизмами и гипермотор- ным компонентом) с переходом в правосторонний версивный приступ, исходящий из правой височно-затылочно-теменной области BA within the age norm; PRS is registered in the right and left temporoparietooccipital and right frontocentroparietal areas. EA is registered in the left temporooccipital area. A focal automotor seizure (with oroalimentary automatisms and a hypermotor component) turning into a right-sided versive seizure originating from the right temporooccipitoparietal area
Магнитно-резо- нансная томо- графия Magnetic resonance imaging	Без значимых изменений No significant changes	Без значимых изменений No significant changes	Без значимых изменений No significant changes

Примечание. ОА – основная активность фона, ПРЗ – периодическое региональное замедление, ЭА – эпилептиформная активность.
Note. BA – background activity, PRS – periodic regional slowing, EA – epileptiform activity.

Выводы

Общими чертами ранних младенческих энцефалопатий являются резистентные к терапии эпилептические приступы, выраженная задержка психомоторного развития и, в большинстве случаев, неблагоприятный неврологический прогноз. В основе эпилептических энцефалопатий могут лежать пороки развития головного мозга, наследственные нарушения обмена веществ и другие генетические аномалии. Однако во многих случаях причину выявить не удастся [2, 3].

В настоящей статье представлено описание историй болезни пациентки Э. М. с дупликацией на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22-p22.33), включающей гены *ARX* и *CDKL5*, и пациентов Е. О. и А. Б. с миссенс-мутацией в гене *ARX* (chrX:25031522C>A), приводящей к замене аминокислоты в 197-й позиции белка (p. Gly197Val, NM_139058.2). Данная мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Кроме того, та же мутация была выявлена у матери пациента А. Б. Все пациенты страдают тяжелой рефрактерной к лечению эпилепсией с фокальными и билатеральными тонико-клоническими приступами; у всех пациентов наблюдается задержка психомоторного развития разной степени тяжести. При видео-ЭЭГ-мониторинге у 2 пациентов выявлена возрастная норма, у 1 пациента — замедление основной активности фона, региональная и мультирегиональная эпилептиформная активность. Важно отметить, что у 1 пациентки констатирована эпилептиформная активность, по морфологии соответствующая ДЭПД. ЭЭГ-паттерн ДЭПД нередко отмечается при генетических формах эпилепсии и может свидетельствовать о врожденном нарушении процессов созревания мозга [2]. При нейровизуализации во всех случаях отсутствуют значимые структурные изменения в мозге.

Мутации в генах *CDKL5* и *ARX* — известная причина эпилепсии с ранним дебютом и тяжелой умственной отсталостью у детей обоих полов. При этом в литературе большинство случаев мутации *ARX*, ассоциированной с различными фенотипами, описаны у мальчиков, а большинство случаев мутации в гене *CDKL5* — у девочек [16, 23]. Клинические проявления обеих мутаций характеризуются развитием эпилепсии с ранним дебютом, тяжелой задержкой психомоторного развития, отсутствием речи, стереотипными движениями в руках [16]. Следовательно, теоретически, мутации в этих генах могут быть ответственны за развитие эпилепсии и задержку психомоторного развития у 1-й пациентки. Однако клиническая картина у данной пациентки с наличием фебрильно-провоцируемых длительных гемиклонических приступов, первоначально нормальные результаты ЭЭГ-исследования и пол пациентки

в большей степени свидетельствуют в пользу мутации *CDKL5* как основного этиологического фактора.

Согласно данным литературы, для возникновения фенотипических изменений, в отличие от генов *MECP2* и *FMR1*, недостаточно изолированной мутации гена *ARX* (дупликация). Так, С. Роровісі и соавт. (2014) представили описание 4 мужчин с дупликацией в гене *ARX*, причем 2 из них обладали сохранным интеллектом. Авторы пришли к выводу о том, что, вероятно, для фенотипического проявления заболевания необходимо наличие мутации в гене *ARX* совместно с другой, еще не идентифицированной хромосомной или генной аномалией [21].

Клиническая картина у пациентов Е. О. и А. Б. четко отражает описанный в литературе половой диморфизм [29] с более тяжелым течением заболевания у пациентов мужского пола. Эпилепсия у обоих пациентов протекает тяжело, однако у пациента А. Б. значительно более выражена задержка психомоторного развития, наблюдается диффузное нарушение тонуса по типу гипотонии, тяжелее выражены двигательные нарушения. У пациентки Е. О. наблюдаются только стереотипные движения в руках и ногах, а у пациента А. Б. — хореоатетоз и дистонические атаки.

Двигательные нарушения описаны при нескольких мутациях в гене *ARX* — например, дистония в руках при синдроме Партингтона, обусловленном экспансией II полиаланинового тракта, дистонический статус у 3 из 6 мальчиков с синдромом инфантильных спазмов и экспансиями в I полиаланиновом тракте [11] и легкая дистония в семейных случаях с синдромной и несиндромной X-сцепленной умственной отсталостью, вызванной частой мутацией 24-bp во II полиаланиновом тракте [13, 20, 25]. G.M. Mirzaa и соавт. (2013) описали 4 пациентов с двигательными нарушениями вследствие экспансии I полиаланинового тракта гена *ARX*: 2 пациентов с хореоатетозом и дискинезиями, 1 пациента со спонтанными движениями в руках и 1 пациента с впервые описанной при мутации в данном гене пароксизмальной вегетативной нестабильностью и дистонией (PAID-синдромом) [16].

Также обращает на себя внимание наличие описанной в статье миссенс-мутации у матери пациента А. Б., которая не страдает эпилепсией и имеет нормальный интеллект. В то же время девочка с такой же мутацией в гетерозиготном состоянии страдает эпилепсией и задержкой психомоторного развития. Данные результаты подтверждают описанную в литературе значительную внутри- и межсемейную плеiotропию мутаций в гене *ARX* [23]. Это также может быть связано с тем, что, как полагают ученые, инактивация X-хромосомы у млекопитающих имеет случайный характер [8].

Таким образом, описанные случаи расширяют клинический спектр проявлений мутаций в гене *ARX*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014;(спецвыпуск 1):4–8. [Belousova E.D. Genetics of epilepsy: why and how to examine children with epilepsy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2014;(special issue 1):4–8. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные решения», 2014. С. 353–364. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. *Diagnosis and therapy*. 3rd edn. Moscow: Systemnye Resheniya LLC, 2014. Pp. 353–364. (In Russ.)].
3. Холин А.А., Мухин К.Ю. Ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. 680 с. [Kholin A.A., Mukhin K.Yu. Early (neonatal) myoclonic encephalopathy. In: *Epileptic encephalopathies and similar syndromes of children*. Moscow: ArtService LTD, 2011. 680 p. (In Russ.)].
4. Bienvenu T., Poirier K., Friocourt G. et al. *ARX*, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2002;11(8):981–91. PMID: 11971879.
5. Colasante G., Sessa A., Crispi S. et al. *ARX* acts as a regional key selector gene in the ventral telencephalon mainly through its transcriptional repression activity. *Dev Biol* 2009;334(1):59–71. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.07.014.
6. Curie A., Nazir T., Brun A. et al. The c.429_452 duplication of the *ARX* gene: a unique developmental-model of limb kinetic apraxia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:25. DOI: 10.1186/1750-1172-9-25.
7. Ekşioğlu Y.Z., Pong A.W., Takeoka M. A novel mutation in the aristaless domain of the *ARX* gene leads to Ohtahara syndrome, global developmental delay and ambiguous genitalia in males and neuropsychiatric disorders in females. *Epilepsia* 2011;52(5):984–92. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.02980.x.
8. Escamilla-Del-Arenal M., da Rocha S.T., Heard E. Evolutionary diversity and developmental regulation of X-chromosome inactivation. *Hum Genet* 2011;130(2):307–27. DOI: 10.1007/s00439-011-1029-2.
9. Fulp C.T., Cho G., Marsh E.D. et al. Identification of *ARX* transcriptional targets in the developing basal forebrain. *Hum Mol Genet* 2008;17(23):3740–60. DOI: 10.1093/hmg/ddn271.
10. Geccz J., Cloosterman D., Partington M. *ARX*: a gene for all seasons. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16(3):308–16. DOI: 10.1016/j.gde.2006.04.003.
11. Guerrini R., Moro F., Kato M. et al. Expansion of the first PolyA tract of *ARX* causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007;69(5):427–33. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266594.16202.c1.
12. Hartmann H., Uyanik G., Gross C. et al. Agenesis of the corpus callosum, abnormal genitalia and intractable epilepsy due to a novel familial mutation in the Aristaless-related homeobox gene. *Neuropediatrics* 2004;35(3):157–60. DOI: 10.1055/s-2004-817919.
13. Kato M., Das S., Petras K. et al. Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype–phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004;23(2):147–59. DOI: 10.1002/humu.10310.
14. Kitamura K., Yanazawa M., Sugiyama N. et al. Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002;32(3):359–69. DOI: 10.1038/ng1009.
15. Kwong A.K., Ho A.C., Fung C.W., Wong V.C. Analysis of mutations in 7 genes associated with neuronal excitability and synaptic transmission in a cohort of children with non-syndromic infantile epileptic encephalopathy. *PLoS One* 2015;10(5):e0126446. DOI: 10.1371/journal.pone.0126446.
16. Mirzaa G.M., Paciorkowski A.R., Marsh E.D. et al. *CDKL5* and *ARX* mutations in males with early-onset epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2013;48(5):367–77. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.030.
17. Miura H., Yanazawa M., Kato K., Kitamura K. Expression of a novel Aristaless-related homeobox gene *ARX* in the vertebrate telencephalon, diencephalon and floor plate. *Mech Dev* 1997;65(1–2):99–109. PMID: 9256348.
18. Oegema R., Maat-Kievit A., Lequin M.H. et al. Asymmetric polymicrogyria and periventricular nodular heterotopia due to mutation in *ARX*. *Am J Med Genet A* 2012;158A(6):1472–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.35365.
19. Olivetti P.R., Noebels J.L. Interneuron, interrupted: molecular pathogenesis of *ARX* mutations and X-linked infantile spasms. *Curr Opin Neurobiol* 2012;22(5):859–65. DOI: 10.1016/j.conb.2012.04.006.
20. Partington M.W., Turner G., Boyle J., Gécz J. Three new families with X-linked mental retardation caused by the 428-451dup(24bp) mutation in *ARX*. *Clin Genet* 2004;66(1):39–45. DOI: 10.1111/j.0009-9163.2004.00268.x.
21. Popovici C., Busa T., Boute O. et al. Whole *ARX* gene duplication is compatible with normal intellectual development. *Am J Med Genet A* 2014;164A(9):2324–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.36564.
22. Sherr E.H. The *ARX* story (epilepsy, mental retardation, autism and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 2003;15(6):567–71. PMID: 14631200.
23. Shoubridge C., Fullston T., Gécz J. *ARX* spectrum disorders: making inroads into the molecular pathology. *Hum Mutat* 2010;31(8):889–900. DOI: 10.1002/humu.21288.
24. Strømme P., Mangelsdorf M.E., Scheffer I.E., Gécz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless-related homeobox gene, *ARX*. *Brain Dev* 2002;24(5):266–8. PMID: 12142061.
25. Strømme P., Mangelsdorf M.E., Shaw M.A. et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 2002;30(4):441–5. DOI: 10.1038/ng862.
26. Sunnen C.N., Simonet J.C., Marsh E.D., Golden J.A. *ARX* is required for specification of the zona incerta and reticular nucleus of the thalamus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(3):253–61. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000048.
27. Uyanik G., Aigner L., Martin P. et al. *ARX* mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. *Neurology* 2003;61(2):232–5. PMID: 12874405.
28. Vogt D., Hunt R.F., Mandal S. et al. *Lhx6* directly regulates *ARX* and *CXCR7* to determine cortical interneuron fate and laminar position. *Neuron* 2014;82(2):350–64. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.030.
29. Wallerstein R., Sugalski R., Cohn L. et al. Expansion of the *ARX* spectrum. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(6):631–4. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.03.007.
30. Yue W., Cheng W., Liu Z. et al. Genome-wide DNA methylation analysis in obsessive-compulsive disorder patients. *Sci Rep* 2016;6:31333. DOI: 10.1038/srep31333.

Статья поступила: 30.04.2017. Принята в печать: 5.09.2017

Article received: 30.04.2017. Accepted for publication: 5.09.2017