https://doi.org/10.17116/jnevro20181184170-75

Новые аллельные варианты несиндромальной умственной отсталости 20-го типа, обусловленной мутациями в гене *MEF2C*

И.В. АНИСИМОВА, Е.Л. ДАДАЛИ, Ф.А. КОНОВАЛОВ, И.А. АКИМОВА*

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Цель исследования. Установление клинических и генетических характеристик пациентов с несиндромальной умственной отсталостью (НУО) 20-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM: 613443). **Материал и методы.** Были изучены 14 случаев, в 4 из которых методом экзомного секвенирования выявлена мутация в гене *MEF2C*. Три из четырех мутаций в гене были обнаружены впервые. **Результаты и заключение.** На основе обобщения особенностей клинических проявлений у 4 описанных авторами больных и 9 описанных в литературе пациентов с НУО 20-го типа выделены общие клинические характеристики рассматриваемого синдрома. В большинстве случаев задержки психоречевого развития и судорожного синдрома у пациентов предполагалось наличие различных вариантов ранних эпилептических энцефалопатий, при которых судорожные пароксизмы приводят к интеллектуальному дефициту. Отметим, что при НУО задержка развития может быть зафиксирована задолго до появления судорог. Сделан вывод, что наиболее эффективным методом диагностики является секвенирование экзома.

Ключевые слова: *умственная отсталость 20-го типа, синдром гаплонедостаточности гена MEF2C, секвенирование экзома.*

New allelic variants of non-syndromic mental retardation of type 20 caused by mutations in the *MEF2C* gene

I.V. ANISIMOVA, E.L. DADALI, F.A. KONOVALOV, I.A. AKIMOVA

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Objective. To determine clinical and genetic characteristics of patients with non-syndromic mental retardation (NMR), type 20 with autosomal dominant type of inheritance (OMIM: 613443). **Material and methods**. Fourteen patients were studied including four patients with mutations in the *MEF2C* gene revealed by exome sequencing. Three of the four mutations in the gene were found for the first time. **Results**. Based on a comparative analysis of the clinical manifestations of 4 observed patients and 9 patients with type 20 NMR described in the literature, the authors determined common clinical characteristics of this syndrome. In most cases with delayed psycho-speech development and convulsive syndrome, the patients were expected to have various variants of early epileptic encephalopathies, in which presence of convulsive paroxysms leads to intellectual deficit, while in the case of NMR, the delay in development can be noted long before the onset of seizures. **Conclusion**. Exome sequencing is the most effective method of NMR diagnosis.

Keywords: *mental retardation 20, MEF2C haploinsufficiency syndrome, exome sequencing.*

К настоящему времени идентифицировано 105 генетических вариантов несиндромальной умственной отсталости (НУО), 38 из которых наследуются аутосомно-доминантно, 37 — аутосомно-рецессивно и 30 — Х-сцепленно-рецессивно. В 61% случаев у пациентов с моногенной НУО в клинической картине присутствуют полиморфные судороги. Одним из редких аутосомно-доминантных вариантов является НУО 20-го типа, обусловленная гаплонедостаточностью гена *MEF2C*. Заболевание впервые описано H. Engels и соавт. в 2009 г. [1], сообщившими о 3 пациентах с умственной отсталостью, обусловленной микроделецией участка хромосомы 5q14.3. В 2010 г. N. Le Meur и соавт. [2] установили, что основным геном, входящим в область всех описанных микроделеций, является *MEF2C*. В том же году M. Zweier и соавт. [3], исследуя уровень экспрессии продукта гена *MEF2C*, зарегистрировали его значительное уменьшение у пациентов с этим типом умственной отсталости, доказав, что недостаточность продукта этого гена является основной причиной развития НУО 20-го типа. В головном мозге этот ген отвечает за нейрогенез, нейрональную миграцию и дифференцировку [4,2]. Заболевание характеризуется тяжелой умственной отсталостью с отсутствием речи, эпилепсией, стереотипными движениями, при этом грубые пороки развития не наблюдаются.

В литературе описаны 53 пациента с НУО 20-го типа, причем в 44 случаях ее возникновение было обусловлено микроделецией в области хромосомы 5q14.3q15, и лишь в 9 — мутациями в гене *MEF2C*, расположенном в том же регионе. В связи с тем, что мутации в этом гене были зарегистрированы у столь малого количества пациентов, для анализа клинического полиморфизма заболевания

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: akimova@med-gen.ru

важным является описание клинической картины новых случаев и выявление новых мутаций в гене, что позволяет расширить представления об аллельной гетерогенности.

Цель настоящей работы — установление клинических и генетических характеристик НУО 20-го типа у больных.

Материал и методы

Обследовали 14 больных, 9 мальчиков и 5 девочек, в возрасте от 15 мес до 6 лет, с умственной отсталостью, сопровождающейся судорогами и нерезко выраженными дизморфическими чертами строения.

Во всех случаях были проведены неврологическое и энцефалографическое обследование пациентов, а также магнитно-резонансная томография (МРТ). Для МРТ головного мозга использовали аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тесла. Видеоэлектроэнцефалографический (видео-ЭЭГ) мониторинг осуществляли с расположением электродов в соответствии с международной системой 10—20. Особое внимание обращали на интериктальную эпилептиформную активность, которая была разделена на регионарную, мультирегионарную, латерализованную и генерализованную. Анализ результатов проводили по эпилептологическому протоколу [5].

Секвенирование экзома проводили на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70—100х с использованием панели, включающей 560 генов, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами. Патогенность выявленных мутаций подтверждалась секвенированием по Сенгеру с использованием ДНК больных и их родителей.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного секвенирования экзома у 4 (28,6%) больных, 3 мальчиков и 1 девочки, была обнаружена гетерозиготная мутация в гене *MEF2C*, ответственном за возникновение НУО 20-го типа. Приводим описание их клинико-генетических характеристик.

Больной 1. Мальчик *С.* 15 мес, единственный ребенок в семье. Родословная наследственной патологией не отягощена. Родился от молодых здоровых родителей, от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания с неоднократными госпитализациями в I и II триместрах, преждевременных родов, на фоне многоводия, истмико-цервикальной недостаточности. Было проведено плановое оперативное родоразрешение на 39-й неделе гестации (миопия высокой степени, миома матки). При рождении рост 47 см, вес 2690 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выявлена стволовая форма гипоспадии. Моторное развитие с задержкой — держит голову с 5,5 мес, переворачивается с 7 мес, встает на четвереньки с 8 мес. Психоречевое развитие также с задержкой — отмечается эмоциональная расторможенность, слабый интерес к игрушкам и окружающим, на обращенную речь не реагирует, присутствуют элементы гуления. При осмотре отмечаются дизморфические черты: макроцефалия, высокий лоб, широкая плоская переносица, эпикант, длинный фильтр, верхняя губа в виде «лука Купидона», короткий нос с вывернутыми ноздрями **(см. рисунок, а)**. При неврологическом осмотре выявлена выраженная мышечная гипотония с периодическим мышечным напряжением, навязчивые движения гу-



а



б



в

Внешний вид детей с гетерозиготной мутацией в гене *MEF2C*, ответственном за возникновение НУО 20-го типа.

а — пациент *С.*, 15 мес; б — пациент *М.*, 2 года; в — пациент *О.*, 2 года.

бами и перебирание пальцев, непостоянное сходящееся косоглазие слева, вальгусная деформация голеней. Судорог не было. При проведении ЭЭГ патологии не выявлено. На МРТ обнаружены перивентрикулярные очаговые изменения белого вещества головного мозга гипоксически-ишемического характера. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) тазобедренных суставов отмечена задержка оссификации головок бедренных костей. При проведении клинического секвенирования экзома выявлена ранее не описанная миссенс-мутация в экзоне 4-го гена *MEF2C* c.211G>T (Glu71X) в гетерозиготном состоянии. Проведена верификация мутации секвенированием по Сенгеру. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о происхождении *de novo*.

Больной 2. Девочка *М.* 2 лет, единственный ребенок в семье. Родословная наследственной патологией не отягощена. Родители предъявляли жалобы на задержку моторного, психоречевого развития ребенка и эпизодически возникающий судорожный синдром. Девочка родилась от 3-й беременности, протекавшей на фоне гиперандрогении от срочных самостоятельных родов. Масса при рождении 3190 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ранее моторное развитие протекало с задержкой: голову начала держать с 3 мес, садиться — с 11 мес, ходить — с 1 год 8 мес. Отмечается задержка психоречевого развития — речи нет, плохо понимает обращенную речь. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. В 11 мес на фоне повышения температуры до 40 °С впервые возникли судороги в виде миоклоний и кивков. При осмотре в возрасте 2 лет выявлены особенности фенотипа: высокий широкий лоб, короткий фильтр, верхняя губа в виде «лука Купидона», короткий нос с вывернутыми ноздрями, низко расположенные деформированные ушные раковины **(см. рисунок, б)**. При неврологическом осмотре отмечается диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия с рук и ног. Статическая и динамическая атаксия — стоит и ходит с поддержкой на широко расставленных ногах. Отмечаются стереотипные движения в кистях. Зафиксированы миоклонии, миоклонико-атонические приступы и салаамовы судороги. На ЭЭГ присутствует региональная эпилептическая активность. При проведении МРТ головного мозга обнаружен небольшой участок лейкопатии в области задних рогов IV желудочка гипоксического характера. Дифференциальный диагноз проводился эпилептологами между атипичной роландической эпилепсией и синдромом Дозе (миоклонически-астатическая эпилепсия, приведшая к интеллектуальному дефициту). При проведении секвенирования экзома по эпилептической панели выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 7-м экзоне гена c. 619C>T (p. Arg 207Ter), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 207-м кодоне в гене *MEF2C*, ответственном за возникновение НУО 20-го типа. Наличие выявленной мутации подтверждено секвенированием по Сенгеру, у родителей данной мутации не выявлено.

Больной 3. Мальчик *О.* 2 лет консультирован по вопросу уточнения диагноза. Родословная наследственной патологией не отягощена. Есть сестра 5 лет, здорова. Жалобы на задержку моторного, психоречевого развития. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей физиологически, родился в срок. При рождении масса 3060 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Моторное развитие с задержкой: держит голову с 4 мес, сидит с 8 мес, встает у опоры, ходит с поддержкой с элементами атаксии на широко расставленных ногах. С 4 мес после вакцинации родители заметили потерю зрительного контакта, слабую эмоциональную реакцию на игрушки. Первый эпизод миоклонии возник в возрасте 1 года. При осмотре ребенка в возрасте 2 лет выявлены дизморфические черты строения — антимонголоидный разрез глаз, глазной гипертелоризм, короткий широкий нос с вывернутыми ноздрями, череп брахицефальной формы, залысины **(см. рисунок, в)**. При неврологическом осмотре отмечаются стереотипные движения в руках (похлопывания, потирания, встряхивания). Присутствуют расходящееся альтернирующее косоглазие, интенционный тремор пальцев кистей, сухожильные рефлексы с рук и ног без патологии. Отмечается мышечная гипотония. При проведении ЭЭГ-мониторинга типичной эпилептической активности выявлено не было. Однако судорожные пароксизмы продолжались с частотой 1 раз в 2—3 мес на фоне приема депакина. При проведении МРТ головного мозга выявлено истончение мозолистого тела, очаги поражения белого вещества в области передних и задних рогов IV желудочка. На УЗИ внутренних органов выявлены умеренная гепатоспленомегалия и увеличение размеров почек. При проведении клинического секвенирования экзома обнаружена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 9-м экзоне гена *MEF2C* c.732_733 dupGG (p.Val245fs), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 245-го кодона. Наличие мутации у пробанда подтверждено секвенированием по Сенгеру. У родителей мутации не обнаружено.

Больной 4. Мальчик *З.* 19 мес, консультирован по вопросу уточнения диагноза. Родословная наследственной патологией не отягощена. Сибсов нет. Жалобы на задержку моторного, психоречевого развития. Ребенок от 1-й беременности, наступившей после 8 лет бесплодия, естественных родов в срок. Родился с массой 3500 г. Моторное развитие с задержкой — держит голову с 8 мес, переворачивается с 11 мес, не сидит, не ходит. Отмечаются судороги с 5 мес в виде коротких едва заметных вздрагиваний. В 10 мес на фоне высокой температуры тела во время бодрствования отмечались подергивания левой половины туловища длительностью около 40 мин; после этого ребенок заснул. С этого времени эпизоды вздрагиваний заметно участились. При осмотре в возрасте 19 мес лицевых дизморфий выявлено не было. При неврологическом осмотре отмечается задержка двигательного и психоречевого развития грубой степени, черепно-мозговые нервы без очаговой патологии, мышечный тонус снижен, глубокие рефлексы в пределах нормы. На приеме у мальчика неоднократно возникали эпизоды коротких, едва заметных вздрагиваний, преимущественно в проксимальных отделах левой руки, а также достаточно частые эпизоды быстрого отведения глаз влево. Нистагма зафиксировано не было. При проведении МРТ головного мозга выявлено недоразвитие клюва и валика мозолистого тела, уменьшение объема правого гиппокампа, признаки незавершенной миелинизации, выраженное расширение ликворных пространств и кистовидная трансформация эпифиза. На ЭЭГ отмечена эпилептиформная активность в правой центральной области с распространением на правую передневисочную область в виде единичных или сгруппированных комплексов пик—волна, амплитудой до 50 мкВ, иногда с распространением на соседние отведения. Кроме

того, при фотостимуляции выявлен феномен фотосенситивности — появление диффузного разряда низкоамплитудных полипиков сразу при предъявлении очередной частоты фотостимуляции. При проведении секвенирования экзома по эпилептической панели обнаружена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 4-м экзоне гена *MEF2C* c. 79G>A (p. Gly27Arg), приводящая к замене аминокислоты в 27-й позиции белка. Наличие данной мутации у пробанда подтверждено секвенированием по Сенгеру. У родителей пробанда данная мутация отсутствовала.

В литературе описаны 9 больных с НУО 20-го типа, обусловленной точечными мутациями в гене *MEF2C*. Выявлено по три нонсенс-, миссенс-мутации и делеции, некратные трем нуклеотидам, приводящие к сдвигу рамки считывания. У наблюдаемых нами больных обнаружены три ранее не описанные мутации (миссенс, нонсенс и со сдвигом рамки считывания) и одна описанная миссенс-мутация c.79G/A.

Обобщение наших наблюдений и описанных в литературе 9 пациентов с НУО 20-го типа (всего 13) позволяет отметить следующие особенности: у всех детей антропометрические данные при рождении, включая окружность головы, вес и рост, соответствовали нормальным значениям. Клиническая картина характеризовалась сочетанием выраженной задержки психоречевого развития, отсутствием зрительного контакта, судорожным синдромом и дизморфическими чертами строения в виде широкого лба, короткого вывернутого носа, тонкой верхней губы в виде «лука Купидона». У 10 из 13 больных отмечена нерезко выраженная диффузная мышечная гипотония. Только у 1 пробанда наблюдался гипертонус. У всех больных отмечалась выраженная задержка психоречевого развития и отсутствие экспрессивной речи. У 53% пациентов выявлены аутистические черты поведения в виде нарушения зрительного контакта, отсутствия интереса к окружающему, наличия стереотипных движений, напоминающие таковые при синдроме Ретта, что обусловливает необходимость проведения дифференциальной диагностики этих двух синдромов [4]. В подавляющем большинстве наблюдений возникали судороги, в

Клинико-генетические характеристики пациентов с мутациями в гене *MEF2C*

Пациент	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7
Ссылка	N. Le Meur и соавт., 2010 [2]	M. Zweier и соавт., 2010 [3]	M. Zweier и соавт., 2010 [3]	M. Zweier и соавт., 2010 [3]	M. Zweier и соавт., 2010 [3]	T. Bienvenu и соавт., 2013 [6]	A. Paciorkowski и соавт., 2013 [7]
Мутация, транскрипт	c. 683C>G, NM_002397.2	c.113T>A, NM_002397.3	c. 99dupT, NM_002397.3	c.226_236del111, NM_002397.3	c.80G>C, NM_002397.3	c.457delA, NM_002397.3	c.833delT, НД
Тип мутации	Нонсенс	Миссенс	Нонсенс	Мутация сдвига рамки считывания	Миссенс	Мутация сдвига рамки считывания	Мутация сдвига рамки считывания
Пол/возраст	Ж. 7 лет	Ж., 3 года	М., 14 мес	Ж., 7 лет	Ж., 10 лет	Ж., 8 лет	Ж., 22 мес
Тяжелая УО	+	+	+	+	+	+	+
Речь	—	—	—	—	—	—	—
Гипотония	—	+	Гипертонус	+	+	+	Нд
Способность ходить	С 3 лет	Не ходит	С 2 лет 8 мес	Не ходит	Ходит с 8 лет с поддержкой	С 4 лет	С 22 мес
Аутистический спектр	+ (Нарушен глазной контакт, отсутствие интереса к окружающему)	—	—	—	—	+ (Нарушен глазной контакт)	Нд
Эпилепсия/начало	+/9 мес	+/10 мес	+/10 мес	+/3—6 мес	+/6 мес	+/18 мес	+/18 мес
Стереотипные движения рук	+	—	—	—	—	+	+
Особенности фенотипа	Глубоко посаженные глаза	Широкий лоб, выступающие мочки ушей, легкий монголоидный разрез глаз, широкие межзубные промежутки, тонкая верхняя губа в виде «лука Купидона»	Широкий лоб, выступающие мочки ушей, легкий монголоидный разрез глаз, тонкая верхняя губа в виде «лука Купидона»	Широкий лоб, выступающие мочки ушей, широкие межзубные промежутки	Широкий лоб, мясистые мочки ушей	Широкие брови, открытый рот с толстой вывернутой нижней губой, вывернутые ноздри	Нд
Данные МРТ головного мозга	Вентрикуломегалия, повышение интенсивности сигнала в перивентрикулярной области	Задержка миелинизации	Вентрикуломегалия легкой степени	Норма	Задержка миелинизации	Норма	Нд

Окончание таблицы см. на след. стр.

Клинико-генетические характеристики пациентов с мутациями в гене *MEF2C* *(окончание)*

Пациент	П8	П9	П10	П11	П12	П13
Ссылка	S. Srivastava и соавт., 2014 [8]	H. Rocha и соавт., 2016 [4]	Собственное наблюдение 1	Собственное наблюдение 2	Собственное наблюдение 3	Собственное наблюдение 4
Мутация, транскрипт	c.258G>A, НД	c.9A>T, НД	c.211G>T, NM_001193347.1	c.619C>T, NM_001193347.1	c.732_733dupGG, NM_001193347.1	c.79G>A, NM_001193347.1
Тип мутации	Нонсенс	Миссенс	Миссенс	Нонсенс	Мутация сдвига рамки считывания	Миссенс
Пол/возраст	НД 3 года	М., 10 лет	М., 15 мес	Ж., 2 года	М., 2 года	М., 19 мес
Тяжелая УО	+	+	+	+	+	+
Речь	Нд	—	—	—	—	—
Гипотония	+	+	+	+	+	+
Способность ходить	Нд	Не ходит	Не ходит	Ходит с 1 г. 8 мес с поддержкой	Ходит с поддержкой	Не ходит
Аутистический спектр	Нд	+ (Нарушен глазной контакт, отсутствие интереса к окружающему)	+ (Отсутствие интереса к окружающему)	+ (Не реагирует на обращенную речь, нарушен глазной контакт)	+ (Нарушен глазной контакт, слабая эмоциональная реакция)	+ (Не реагирует на обращенную речь, нарушен глазной контакт)
Эпилепсия/начало	+/НД	+/26 мес	—	+/11 мес	+/12 мес	+/5 мес
Стереотипные движения рук	+	+	+	+	+	—
Особенности фенотипа	Нд	Широкий лоб, плоская переносица, дугообразная верхняя губа, широкие межзубные промежутки, крупные уши	Широкий лоб, плоская переносица, эпикант, длинный фильтр	Широкий лоб, короткий фильтр, верхняя губа в виде «лука Купидона», короткий нос с вывернутыми ноздрями, низко расположенные деформированные ушные раковины	Брахицефалия, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, короткий широкий нос с вывернутыми ноздрями	Без особенностей
Данные МРТ головного мозга	Нарушение миелинизации	Повышение эхогенности в перивентрикулярной области, выраженное расширение ликворных пространств	Перивентрикулярные очаговые изменения вещества головного мозга	Участок лейкопатии в области задних рогов IV желудочка	Гипоплазия мозолистого тела, очаги поражения белого вещества в области IV желудочка	Гипоплазия мозолистого тела, уменьшение объема правого гиппокампа, выраженное расширение ликворных пространств

Примечание. Пол: Ж. — женский, М. — мужской; Нд — нет данных; УО — умственная отсталость.

ряде случаев фармакорезистентные, но у некоторых больных отмечались длительные периоды ремиссии при назначении противоэпилептической терапии. У большинства пациентов при наличии задержки психоречевого развития и судорожного синдрома предполагалось наличие различных вариантов ранних эпилептических энцефалопатий, при которых наличие судорожных пароксизмов приводит к интеллектуальному дефициту, в то время как при НУО задержка развития может быть зафиксирована задолго до появления приступов. При проведении МРТ головного мозга у большинства больных выявлялись неспецифические признаки: умеренная вентрикуломегалия, повышение интенсивности сигнала в перивентрикулярной области и задержка миелинизации. У 2 больных изменений в головном мозге при проведении МРТ выявлено не было.

Общая клиническая и генетическая характеристика 13 пациентов представлена в **таблице**.

В целом к настоящему времени клинико-генетические характеристики больных с различными генетическими вариантами НУО изучены недостаточно [3]. Это обусловлено выраженной гетерогенностью данной группы заболеваний (более 10 генетических вариантов). Однако с появлением возможности проведения полного секвенирования экзома или использования широких диагностических панелей генов ранее не диагностировавшиеся наследственные заболевания могут быть установлены. При этом следует учитывать, что в связи с отсутствием значимых фенотипических признаков у больных с отдельными генетическими вариантами, значительной протяженностью генов, ответственных за их возникновение, а также отсутствием в большинстве случаев информативных родословных наиболее эффективным способом постановки диагноза является секвенирование экзома.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Engels H, Wohlleber E, Zink A, Hoyer J, Ludwig K, Brockschmidt F, Wieczorek D, Moog U, Hellmann-Mersch B, Weber R, Willatt L, Kreib-Nachtsheim M, Firth H, Rauch A. A novel microdeletion syndrome involving 5q14.3-q15: clinical and molecular cytogenetic characteri-zation of three patients. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(12):1592-1599. https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.90
2. Le Meur N, Holder-Espinasse M, Jaillard S, Goldenberg A, Joriot S, Amati-Bonneau P, Guichet A, Barth M, Charollais A, Journel H, Auvin S, Boucher C, Kerckaert J-P, David V, Manouvrier-Hanu S, Saugier-Veber P, Frebourg T, Dubourg C, Andrieux J, Bonneau D. MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. *J Med Genet*. 2010;47:22-29. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069732
3. Zweier M, Gregor A, Zweier C, Engels H, Sticht H, Wohlleber E, Bijlsma EK, Holder SE, Zenker M, Rossier E, Grasshoff U, Johnson DS, Robertson L, Firth HV, Kraus C, Ekici AB, Reis A, Rauch A. Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. *Hum Mutat*. 2010;31:722-733. https://doi.org/10.1002/humu.21253
4. Rocha H, Sampaio M, Rocha R, Fernandes S, Leao M. MEF2C haploinsufficiency syndrome: Report of a new MEF2C mutation and review. *Eur J Med Genet*. 2016;59:478-482. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.05.017
5. Chugani H. (Ed.). *Neuroimaging in Epilepsy*. 2010. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195342765.001.0001)
6. Bienvenu T, Diebold B, Chelly J, Isidor B. Refining the phenotype associated with MEF2C point mutations. *Neurogenetics*. 2013;14:71-75. https://doi.org/10.1007/s10048-012-0344-7
7. Paciorkowski A, Traylor R, Rosenfeld J, et al. MEF2C haploinsufficiency features consistent hyperkinesis, variable epilepsy, and has a role in dorsal and ventral neuronal development pathways. *Neurogenetics*. 2013;14:99-111. https://doi.org/10.1007/s10048-013-0356-y
8. Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, Baranano K, McClellan R, Jamal L, Naidu S, Fatemi A. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. *Ann Neurol*. 2014;76:473-483. https://doi.org/10.1002/ana.24251