Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №6, с. 133–138
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061133

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 6, pp. 133–138
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061133

Энцефалопатия с нарушением развития и эпилепсией, вызванная мутацией гена *ATP1A2*

© Г.Е. РУДЕНСКАЯ, Д.М. ГУСЕВА, О.Л. ШАТОХИНА, В.А. КАДНИКОВА, А.Ю. ФИЛАТОВА, М.Ю. СКОБЛОВ, О.П. РЫЖКОВА

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Резюме

Описан случай редкой энцефалопатии с нарушением развития и эпилепсией (ЭНРЭ), вызванный ранее описанной миссенс-мутацией p.Arg908Gln *de novo* в гене *ATP1A2*: ЭНРЭ98. У девочки, впервые обследованной в 11 мес, наблюдались микроцефалия, выраженная задержка психомоторного развития, страбизм, спастический парапарез и нетипичная для ЭНРЭ98 пахиполимикрогирия по МРТ. С 15 мес эпилепсия с полиморфными приступами, 9-месячной ремиссией и возобновлением приступов. ЭНРЭ98 диагностирована в 2 года 9 мес методом высокопроизводительного экзомного секвенирования с последующим семейным секвенированием по Сэнгеру «трио». Другой находкой при высокопроизводительном экзомном секвенировании были два ранее не описанных гетерозиготных варианта неопределенной патогенности в гене *SPART*, вызывающем аутосомно-рецессивную спастическую параплегию 20-го типа (SPG20); секвенированием по Сэнгеру доказано транс-положение вариантов; общим с типичной SPG20 клиническим признаком был ранний спастический парапарез с контрактурами, другие симптомы не совпадали. Учитывая фенотипическое разнообразие SPG20 и возможность сочетания двух независимых болезней, провели дополнительное исследование патогенности вариантов *SPART* на уровне мРНК: патогенность не подтвердилась, оснований для диагноза SPG20 не было.

Ключевые слова: *энцефалопатия с нарушением развития и эпилепсией, пахиполимикрогирия, экзомное секвенирование, ген ATP1A2, ген SPART, мРНК.*

Информация об авторах:
Руденская Г.Е. — https://orcid.org/0000-0002-8244-9367
Гусева Д.М. — https://orcid.org/0000-0003-3761-8595
Шатохина О.Л. — https://orcid.org/0000-0003-0351-1271
Кадникова В.А. — https://orcid.org/0000-0002-1245-4881
Филатова А.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-5979-0727
Скоблов М.Ю — https://orcid.org/0000-0002-7293-3438
Рыжкова О.П. — https://orcid.org/0000-0003-1285-9093
Автор, ответственный за переписку: Руденская Г.Н. — e-mail: rudenskaya@med-gen.ru

Как цитировать:
Руденская Г.Е., Гусева Д.М., Шатохина О.Л., Кадникова В.А., Филатова А.Ю., Скоблов М.Ю., Рыжкова О.П. Энцефалопатия с нарушением развития и эпилепсией, вызванная мутацией гена *ATP1A2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):133–138. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061133

Developmental and epileptic encephalopathy produced by the *ATP1A2* mutation

© G.E. RUDENSKAYA, D.M. GUSEVA, O.L. SHATOKHINA, V.A. KADNIKOVA, A.YU. FILATOVA, M.YU. SKOBLOV, O.P. RYZHKOVA

Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Abstract

A case of DEE98, a rare developmental and epileptic encephalopathy related to previously reported the *de novo* missense mutation p.Arg908Gln in the *ATP1A2* gene, is described. A girl examined first time in 11 months had microcephaly, severe mental and motor delay, strabismus, spastic paraparesis and pachypolymicrogyria on brain MRI that is atypical for DEE98. Epilepsy with polymorphic seizures started at the age of 15 months. There was a remission lasting 9 months, after which seizures renewed. DEE98 was diagnosed at the age of 2 years 9 months by exome sequencing verified by trio Sanger sequencing. Another finding from high-throughput exome sequencing were two previously undescribed heterozygous variants of uncertain pathogenicity in the SPART gene, which causes autosomal recessive spastic paraplegia type 20 (SPG20); Sanger sequencing confirmed the trans position of the variants. The common clinical sign with typical SPG20 was early spastic paraparesis with contractures; other symptoms did not coincide. Considering the phenotypic diversity of SPG20 and the possibility of a combination of two independent diseases, we performed an additional study of the pathogenicity of SPART variants at the mRNA level: pathogenicity was not confirmed, and there were no grounds to diagnose SPG20.

Keywords: *developmental and epileptic encephalopathy, pachypolymicrogyria, exome sequencing, ATP1A2 gene, SPART gene, mRNA.*

Information about the authors:
Rudenskaya G.E — https://orcid.org/0000-0002-8244-9367
Guseva D.M. — https://orcid.org/0000-0003-3761-8595
Shatokhina O.L. — https://orcid.org/0000-0003-0351-1271
Kadnikova V.A. — https://orcid.org/0000-0002-1245-4881
Filatova A.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-5979-0727
Skoblov M.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-7293-3438
Ryzhkova O.P. — https://orcid.org/0000-0003-1285-9093
Corresponding author: Rudenskaya G.E — e-mail: rudenskaya@med-gen.ru

To cite this article:
Rudenskaya GE, Guseva DM, Shatokhina OL, Kadnikova VA, Filatova AYu, Skoblov MYu, Ryzhkova OP. Developmental and epileptic encephalopathy produced by the *ATP1A2* mutation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):133–138. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061133

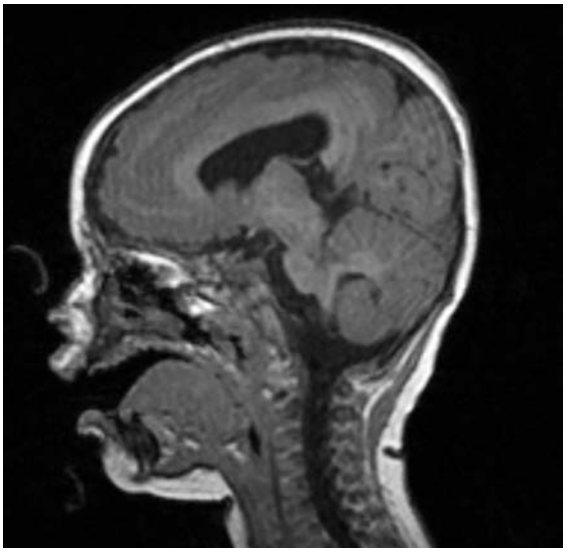
Энцефалопатия с нарушением развития и эпилепсией (ЭНРЭ), связанная с геном *ATP1A2* и обозначенная в OMIM как ЭНРЭ98, OMIM 619605 [1], — редкая аутосомно-доминантная форма из обширной подгруппы ранних эпилепсий, обозначенной в классификации 2022 г. как «энцефалопатии развития и эпилептические»/«developmental and epileptic encephalopathies» (DEE) [2—4] (прежнее название — «ранние младенческие эпилептические энцефалопатии»/«early infantile epileptic encephalopathies»). Порядковый номер 98 (по хронологии выделения) иллюстрирует многообразие генетических форм ЭНРЭ, большинство из которых обнаружено в последние годы методами высокопроизводительного экзомного секвенирования MPS (Massive Parallel Sequencing) [5]. При общих основных признаках, отраженных в названии, клинически ЭНРЭ тоже разнообразны: по возрасту начала и первым симптомам (задержка развития или опережающая ее эпилепсия), характеру приступов, степени когнитивных расстройств, наличию других нарушений, нейровизуализационной картине и др., но дифференцировать многочисленные, преимущественно редкие формы, по фенотипу без анализа ДНК чрезвычайно сложно.

Наше наблюдение ЭНРЭ98 — первое российское и одно из немногих в мире. Кроме клинико-генетического описания, представляет интерес проведенная оценка диагностической значимости данных MPS методами анализа РНК.

Клиническое наблюдение

Семья *К.* из Московской области впервые обратилась в консультативное отделение Медико-генетического научного центра (МГНЦ) в 2020 г. по поводу неврологической болезни дочери 11 мес. Направлена с диагнозом: микроцефалия, врожденный порок развития головного мозга, спастический тетрапарез, задержка психомоторного развития. Наследственность не отягощена, девочка — 2-й ребенок русских родителей, не состоящих в кровном родстве, сестра 7 лет здорова. Беременность 4-я (1-я — роды, 2-я и 3-я — медицинские аборты) в возрасте матери 39 лет, отца — 44 года, протекала с угрозой прерывания и приемом препаратов прогестерона; роды на 40-й неделе, самостоятельные быстрые, с зеленым окрашиванием околоплодных вод; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела 3800 г (+1,16 SD), длина 56 см (+3,68SD), окружность головы 33 см (–0,74SD), микроцефальная форма; находилась в отделении патологии новорожденных в связи с конъюгационной желтухой, выписана на 14-е сутки. В первые недели жизни отмечались мышечная гипотония, при нейросонографии — расширение правого бокового желудочка. В 3 мес не держала голову, большой родничок был закрыт (не могли повторить нейросонографию). Задержка психомоторного развития стала явной к 6 мес, мышечная гипотония сменилась спастическим тетрапарезом с преобладанием нижнего парапареза. В 9 мес обследована в Детской областной клинической больнице Твери **(см. рисунок)**. МРТ головного мозга: пахиполимикрогирия правой лобной и теменной долей. Электроэнцефалография: диффузные изменения резидуально-органического характера, эпилептическая активность не выявлена; рентгенография: дисплазия тазобедренных суставов (не требующая хирургического лечения) и шейного отдела позвоночника. Офтальмолог: сходящееся содружественное косоглазие с паретическим компонентом; соматическая патология: хронические запоры. Рекомендовано генетическое обследование.

Осмотр в МГНЦ в 11 мес: масса тела 8 кг, рост 76 см, микроцефалия: окружность головы 39,5 см, страбизм, выраженный нижний спастический парапарез; двигательные навыки: неуверенно держит голову (с 8 мес), переворачивается на живот и спину, не сидит, с поддержкой встает



МРТ больной *К.* в 9 мес.
Пахиполимикрогирия правых лобной и теменной долей. Диагноз: энцефалопатия с нарушением развития и эпилепсией, вызванная мутацией гена ATP1A2 (ЭНРЭ98).

Brain MRI of Patient *K.* at the age of 9 months.
Pachypolymicrogyria of right frontal and parietal lobes, Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy produced by ATP1A2 mutation (DEE98).

на четвереньки. Поскольку пахигирия является вариантом лиссэнцефалии, провели ДНК-диагностику синдрома Миллера—Дикера и изолированной лиссэнцефалии: мутации в гене *PAFAH1B1* и делеции в области гена не найдены. Хромосомный микроматричный анализ также не выявил патологии. Генетическую природу болезни не исключили, но диагноз не был установлен.

В 2022 г., в возрасте 2 года 8 мес, семья обратилась повторно с данными клинического экзомного секвенирования MPS, проведенного в лаборатории молекулярно-генетической диагностики №3 МГНЦ с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Геном» МГНЦ. Динамика состояния за прошедшее время: девочка по-прежнему неуверенно держит голову и самостоятельно не сидит, опора на ноги неуверенная, с двусторонней поддержкой, в возрасте 1 года быстро сформировались контрактуры локтевых и коленных суставов; речи нет, частично понимает обращенную речь, непостоянно выполняет элементарные инструкции, эмоционально контактирует, интересуется игрушками, берет крупные игрушки, тонкие движения недоступны, чашку не удерживает; есть навыки опрятности: просится на горшок жестами и особыми звуками. В 1 год 3 мес присоединилась эпилепсия с полиморфными приступами: в начале возникли 2 эпизода младенческих спазмов (ритмичное разведение ручек длительностью около 2 мин), после назначения вигабатрина наблюдалась ремиссия в течение 9 мес, затем при той же терапии приступы возобновились: в основном локальные и генерализованные миоклонии, редко генерализованные судорожные приступы, на момент обращения в МГНЦ сохраняются приступообразные миоклонии, получает вигабатрин и клобазам. В остальном мать отмечает некоторую положительную динамику на фоне восстановительной терапии (ограниченной из-за эпилепсии): уменьшились спастичность и контрактуры, улучшился контакт. Повторная МРТ без динамики. Данные электроэнцефалограммы на фоне эпилепсии не представлены. Осмотр: масса тела 13 кг, рост 90 см, окружность головы 43 см, взгляд фиксирует нестойко, непостоянный страбизм, нистагма нет (со слов матери, ранее отмечался), умеренная гиперсаливация, контрактуры локтевых и коленных суставов, мышечный тонус умеренно повышен по пирамидному типу, гиперрефлексия рук и ног, кистевой аналог рефлекса Россолимо, сгибательные и разгибательные патологические стопные знаки, клонус стоп, брюшные рефлексы отсутствуют, миоклонии не наблюдаются, поведение спокойное.

По результатам биоинформационного анализа в заключение по MPS вошли находки, связанные с двумя генами: *ATP1A2* и *SPART* (спартин). В экзоне 20 гена *ATP1A2* выявлен гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности c.2723G>A, приводящий к миссенс-замене p.Arg908Gln. Вариант, не зарегистрированный в контрольной выборке GnomAD, описан ранее при ЭНРЭ98 [6] и при другой *ATP1A2*-связанной аутосомно-доминантной форме — семейной гемиплегической мигрени 2-го типа (СГМ2) [7—10]. По совокупности сведений он расценивается как патогенный. При верификации по Сэнгеру «трио» вариант подтвержден у девочки и не найден у родителей, т.е. возник *de novo*, что характерно для многих ЭНРЭ, в частности ЭНРЭ98. Основная симптоматика (задержка психомоторного развития, эпилепсия, спастический тетрапарез) соответствует ЭНРЭ98; врожденный порок развития головного мозга не является типичным, но микроцефалия и полимикрогирия имели место в случае с той же мутацией [6]. Клинико-молекулярно-генетические данные позволили диагностировать ЭНРЭ98.

Хотя этот диагноз был установлен, учитывая возможность второй независимой наследственной болезни, проверялись находки в гене *SPART*, ответственном за редкую аутосомно-рецессивную спастическую параплегию 20-го типа (SPG20, OMIM 275900). В экзоне 2 гена *SPART* выявлены два гетерозиготных варианта нуклеотидной последовательности, зарегистрированные ранее в контрольных выборках и не описанные как патогенные: а) вариант c.123A>C, приводящий к миссенс-замене p.Glu41Asp, зарегистрирован в контрольной выборке GnomAD с частотой 0,004776%; б) вариант c.360A>G, не приводящий к изменению аминокислоты (p.Lys120=); алгоритмы предсказания патогенности вариантов дают противоречивую оценку. При верификации по Сэнгеру «трио» оба варианта найдены у девочки, c.123A>C в гетерозиготном состоянии — у матери, c.360A>G — у отца; т.е. доказано транс-положение вариантов у пробанда, согласующееся с аутосомно-рецессивным наследованием SPG20, однако их патогенность сомнительна.

Что касается сходства фенотипов ребенка и SPG20, общий симптом (характерный и для ЭНРЭ98) — ранний спастический парапарез с вторичными контрактурами, но другие признаки различаются. По сравнению с нашим наблюдением SPG20 имеет менее тяжелые двигательные и когнитивные расстройства (последних может не быть), не описаны эпилепсия и врожденный порок развития мозга, но характерны прогрессирование спастичности, низкорослость и амиотрофия кистей [11], отсутствующие у пациентки *K*. Однако в отдельных семьях разной этнической принадлежности имелись атипичные особенности, в частности микроцефалия [12, 13] и более выраженное снижение интеллекта [14].

Учитывая возможность атипичной SPG20, мы продолжили ее лабораторную диагностику. Поскольку значимую часть патогенных вариантов в различных генах составляют варианты, влияющие на сплайсинг и приводящие к изменению структуры или экспрессии РНК, в лаборатории функциональной геномики МГНЦ была исследована патогенность выявленных вариантов *SPART* на уровне мРНК. Проведена ПЦР с обратной транскрипцией тотальной РНК, полученной из первичных фибробластов кожи ребенка и родителей, с последующим анализом ПЦР-продукта методом глубокого секвенирования. В участке мРНК, содержащем экзоны 1 и 2 гена *SPART*, не найдено изменений структуры мРНК. Анализ аллельного дисбаланса по вариантам c.360A>G и c.123A>C не выявил значимых изменений экспрессии мРНК *SPART* в исследуемых образцах. Тем самым патогенность найденных вариантов в гене *SPART* не подтвердилась, оснований для диагноза SPG20 (второй наследственной болезни) не было.

Заключительный диагноз: ЭНРЭ98. Лечение неспецифичное. Родители информированы о низком риске для потомства, но в любом случае не планируют деторождение.

Обсуждение

Ген *ATP1A2* (локус 19q13.2) кодирует альфа-2-субъединицу натриево-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na/K-АТФазы) — мембранного белка, создающего и поддержи-

вающего электрохимические градиенты ионов натрия и калия в клеточной оболочке. Ген экспрессируется в головном мозге, скелетных мышцах, миокарде, гладких мышцах сосудистой стенки. Это один из многих генов, контролирующих функции каналов ионов натрия и калия, роль которых в эпилептогенезе, особенно раннем, очень важна [4, 15]. Помимо ЭНРЭ98, ген вызывает две аутосомно-доминантные формы с частично перекрывающимися фенотипами — наиболее частую СГМ2 (OMIM 602481) и детскую альтернирующую гемиплегию 1-го типа (ДАГ1, OMIM 104290), молекулярная природа которых установлена в начале 2000-х годов, а также аутосомно-рецессивный синдром фетальной акинезии, дыхательной недостаточности, микроцефалии, полимикрогирии и лицевого дисморфизма с ранней летальностью, недавно описанный в нескольких инбредных семьях (ФАДНМПД, OMIM 619602) [1]. Эти формы тоже частично связаны с эпилепсией: она наблюдается у $^1/_2$ больных ДАГ1, реже, но со значимой частотой при СГМ1, причем может выходить на первый план, определяя тяжесть болезни [16—18], при ФАДНМПД в части случаев судороги возникали уже внутриутробно [19]. При СГМ2 неоднократно описана острая преходящая энцефалопатия во время и/или после приступа [20—22].

Ген *ATP1A3,* паралог *ATP1A2*, кодирующий альфа-3-субъединицу Na/K-АТФазы, также вызывает несколько фенотипов, частично сходных с *ATP1A2*-связанными: ДАГ2, молекулярная природа которой установлена в 2012 г; ЭНРЭ99, описанная одновременно с ЭНРЭ98. Клинические формы, связанные с геном *ATP1A1,* кодирующим альфа-1-субъединицу Na/K-АТФазы, не относятся к ЭНРЭ, но одна из них включает эпилепсию и умственную отсталость (OMIM 618314) [1].

ЭНРЭ98 выделена в 2021 г. A. Vetro и соавт. [6], обнаружившими 2 случая, вызванных гетерозиготными мутациями *ATP1A2*, в обследованной ими большой международной группе больных ЭНРЭ и 4 — в базе клинико-генетических данных DECIPHER. Анализ 6 наблюдений, связанных с 5 разными миссенс-мутациями *ATP1A2 de novo*, показал выраженное клиническое разнообразие. Пре-/интранатальная патология (маловодие, кесарево сечение) была только у единственной в группе девочки, страдавшей также синдромом Дауна. У этой девочки и мальчика с общей мутацией p.Gly366Ala эпилепсия с фармакорезистентными фокальными приступами началась на 10 сут и в 1 мес соответственно, оба имели тяжелую задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию и нормальную МРТ в 1 мес, девочка — постнатальную микроцефалию и комбинированный врожденный порок сердца; умерли в 12—15 мес от дыхательных расстройств на фоне рефрактерных эпилептических статусов; ранее описанный случай с этой мутацией тоже представлял собой очень раннюю тяжелую эпилепсию [23]. У остальных 4 мальчиков клиническая картина широко варьировала. Самым тяжелым был случай с новой мутацией p.Cys341Phe: фармакорезистентная эпилепсия с частыми приступами манифестировала в 3 нед, при обследовании в 5 лет отмечены грубая задержка развития с отсутствием речи, резкая аксиальная гипотония, дискинетический тетрапарез, при МРТ — истончение мозолистого тела, расширенные желудочки, лобная и мозжечковая атрофия. У ребенка с мутацией p.Ile293Met, описанной ранее при СГМ2 с эпилепсией [24], в 1,5 года начались частые полиморфные приступы, но в 5 лет наступила стойкая ремиссия; при обследовании в 12 лет отмечены умеренные когнитивные нарушения, синдром дефицита внимания и гиперактивности без других отклонений; МРТ в 1,5 года выявила только усиление сигнала в перигригональной области. Наименее тяжелой была клиническая картина у ребенка 9 лет с ранее не описанной мутацией p.Arg593Gln: в 8 лет начались генерализованные тонико-клонические приступы, другой патологии, включая МРТ-картину, не было (но длительность болезни мала для оценки течения). У обследованного в 11 лет больного с той же, что в нашем наблюдении, мутацией p.Arg908Gln эпилепсия в виде редких фокальных приступов тоже началась в 8 лет, имелись умеренное отставание в психоречевом развитии и тетрапарез; общими признаками с нашей больной были микроцефалия (но постнатальная) и врожденный порок развития мозга (перисильвиарная полимикрогирия, утолщение мозолистого тела), однако по возрасту начала и течению наш случай был более тяжелым.

Одновременно с изучением ЭНРЭ98 в тех же выборках проводили поиск и анализ близкой к ней *ATP1A3*-связанной ЭНРЭ99. Она оказалась более частой: 16 случаев, с равным соотношением полов (очевидно, преобладание мальчиков в небольшой группе ЭНРЭ98 случайно), тоже разнообразной по спектру мутаций и клинической картине, но в целом более тяжелой, чем ЭНРЭ98, хотя среди больных было даже 3 взрослых; отмечена высокая частота полимикрогирии, в основном перисильвиарной: 9 из 16 случаев. Этот врожденный порок развития мозга типичен для ряда *ATP1A3*-связанных фенотипов [25—28]. Что касается *ATP1A2*-связанной патологии, полимикрогирия входит в структуру аутосомно-рецессивной раннелетальной формы [19, 29], но для аутосомно-доминантных фенотипов этот и другие врожденные пороки развития мозга нехарактерны: наш случай — второй после наблюдения A. Vetro и соавт. с той же мутацией [6]. Полимикрогирия — высокоэпилептогенный врожденный порок развития мозга [30, 31] и, казалось бы, могла утяжелять ЭНРЭ98, но случай с полимикрогирией в группе A.Vetro и соавт. [6] не был тяжелым, в том числе по течению эпилепсии, наше наблюдение можно отнести к среднетяжелым. Все найденные при ЭНРЭ98 и ЭНРЭ99 мутации *ATP1A2* и *ATP1A3 in vitro* вызывали функциональный дефект разной степени, бóльшая выраженность которого сочеталась с более тяжелым фенотипом [6], что отмечено и при других *ATP1A2*-связанных фенотипах [32]. В то же время одни и те же мутации могут вызывать не только одну форму разной тяжести, но и разные нозологические формы, как, например, выявленная нами мутация *ATP1A2* p.Arg908Gln, повторно описанная и при ЭНРЭ98, и при СГМ2. Почти одновременно со статьей A. Vetro и соавт. [6] опубликованы данные о 9 неродственных больных из США с *ATP1A2*-связанной ранней эпилептической энцефалопатией, включавшей черты СГМ2 [18, 33]. Таким образом, наряду с четко очерченными формами существуют комбинированные, промежуточные фенотипы. ЭНРЭ98 может имитировать другие болезни с ранней эпилепсией и снижением интеллекта. Так, случай с гетерозиготной миссенс-мутацией *ATP1A2* p.Ile326Arg был найден при обследовании группы девочек с Ретт-подобным фенотипом без мутаций в гене *MeCP2* [34]. Наряду с признаками ЭНРЭ имелись типичные для синдрома Ретта регресс психомоторного развития, постнатальная микроцефалия, стереотипные движения рук с утратой целенаправленных движений, хореоатетоз.

Разнообразие ЭНРЭ98 затрудняет клиническую диагностику, ведущая диагностическая роль принадлежит методам MPS. В основе лечения лежит адекватная противоэпилептическая терапия. Также есть данные об эффекте антагонистов N-метил-B-аспартат-(NMDA)-рецептора мемантина и дексометорфана при *ATP1A2*-связанных фенотипах, включающих эпилептическую энцефалопатию [18, 24]. С точки зрения генетического консультирования диагноз ЭНРЭ98 можно считать благоприятным: описанные случаи вызваны мутациями *de novo*, т.е. генетический риск низкий. Однако наблюдений пока мало, чтобы целиком полагаться на них, а при ЭНРЭ99 в 2 из 16 случаев мутация *ATP1A3* была унаследована от одного из родителей с минимальной симптоматикой [6]. Секвенирование по Сэнгеру «трио», определяющее сегрегацию найденного варианта, помогает оценить риск в семье.

Другой аспект нашего наблюдения — трактовка найденных при MPS гетерозиготных вариантов гена *SPART*. Связанная с этим геном SPG20 (OMIM 275900) — редкая аутосомно-рецессивная осложненная спастическая параплегия, описанная в религиозном изоляте ветхозаветных амонитов (амишей) в США как синдром Тройер (фамилия первой выявленной семьи) [11]. Болезнь начиналась в раннем детстве с задержки двигательного развития, быстро формировался спастический парапарез с контрактурами и утратой ходьбы к 3—4-му десятилетиям, характерными симптомами были амиотрофия кистей, дизартрия, низкорослость, у части больных — негрубая умственная отсталость, изменения белого вещества при МРТ. В 2002 г. в этих семьях идентифицировали ген *KIAA0610* (спартин): больные были гомозиготами по мутации 1110delA [35]. Через 8 лет диагностировали первые случаи SPG20 вне общины амишей: в 2 инбредных семьях [36], в дальнейшем SPG20 была выявлена методами MPS в ряде инбредных семей из разных популяций [12—14, 37, 38] и лишь в 2 неинбредных [39, 40]. В основном новые случаи соответствовали классической SPG20, но в нескольких семьях имелись клинические особенности [12—14, 37, 40]. С учетом этого мы провели дополнительную оценку патогенности найденных у нашей больной вариантов в гене *SPART* на уровне мРНК, несмотря на отличия ее фенотипа от типичной SPG20.

История с вариантами гена *SPART* в нашем наблюдении показывает, как продвинулись и вошли в практику методы анализа РНК. Еще недавно обнаружение при MPS двух вариантов в гене редкой аутосомно-рециссивной формы с частично сходным фенотипом при доказанной компаунд-гетерозиготности было бы достаточным для диагноза. Однако сомнительная классификация найденных вариантов дала основания использовать современные методы анализа РНК и современные критерии оценки патогенности, в результате чего диагноз SPG20 не подтвердился.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Новая классификация эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (2022 г.): основные дефиниции и принципы; отличия от проекта классификации; комментарии и обсуждение. *Вестник эпилептологии*. 2022;1:4-14.
Mukhin KYu, Pylaeva OA. New classification of epileptic syndromes of International League Against Epilepsy; main definitions and principles, differences from classification project, commentaries and discussion. *Vestnik Epileptologi*i. 2022;1:4-14. (In Russ.).
3. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной противоэпилептической лиги 2022 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022;14(2):101-182.
Blinov DV. Epilepsy syndromes: the 2022 ILAE definition and classification. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyania. Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2022;14(2):101-182. (In Russ.).
https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123
4. Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, et al. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev*. 2023;103(1):433-513.
https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2021
5. Chang YT, Hong SY, Lin WD, et al. Genetic testing in children with developmental and epileptic encephalopathies: a review of advances in epilepsy genomics. *Children*. 2023;10:556.
https://doi.org/10.3390/children10030556
6. Vetro A, Nielsen HN, Holm R, et al; ATP1A2/A3-collaborators. ATP1A2- and ATP1A3-associated early profound epileptic encephalopathy and polymicrogyria. *Brain*. 2021;144(5):1435-1450.
https://doi.org/10.1093/brain/awab052
7. De Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KRJ, et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology*. 2007;69:2170-2176.
https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000295670.01629.5a
8. Tavraz NN, Dürr KL, Koenderink JB, et al. Impaired plasma membrane targeting or protein stability by certain ATP1A2 mutations identified in sporadic or familial hemiplegic migraine. *Channels (Austin)*. 2009;3(2):82-87.
https://doi.org/10.4161/chan.3.2.8085
9. Blicher JU, Tietze A, Donahue MJ, et al. Perfusion and pH MRI in familial hemiplegic migraine with prolonged aura. *Cephalalgia*. 2016;36(3):279-283.
https://doi.org/10.1177/0333102415586064
10. Roth C, Ferbert A, Huegens-Penzel M, et al. Multimodal imaging findings during severe attacks of familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Sci*. 2018;392:22-27.
https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.06.019
11. Cross HE, McKusick VA. The Troyer syndrome: a recessive form of spastic paraplegia with distal muscle wasting. *Arch Neurol*. 1967;16:473-485.
https://doi.org/10.1001/archneur.1967.00470230025003
12. Tawamie H, Wohlleber E, Uebe E, et al. Recurrent null mutation in SPG20 leads to Troyer syndrome. *Mol Cell Probes*. 2015;29(5):315-318.
https://doi.org/10.1016/j.mcp.2015.05.006
13. Butler S, Helbig KL, Alcaraz W, et al. Three cases of Troyer syndrome in two families of Filipino descent. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1780-1785.
https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37658
14. Dardour L, Roelens F, Race V, et al. *SPG20* mutation in three siblings with familial hereditary spastic paraplegia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017;3(4):a001537.
https://doi.org/10.1101/mcs.a001537
15. Sun J, Zheng Y, Chen Z, et al. The role of Na+ -K+ -ATPase in the epileptic brain. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(9):1294-1302.
https://doi.org/10.1111/cns.13893
16. Hasırcı Bayır BR, Tutkavul K, Eser M, et al. Epilepsy in patients with familial hemiplegic migraine. *Seizure* 2021;88:87-94.
https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.03.028

17. Du Y, Li C, Duan FJ, et al. Early treatment in acute severe encephalopathy caused by ATP1A2 mutation of familial hemiplegic migraine type 2: case report and literature review. *Neuropediatrics*. 2020;51(3):215-220. https://doi.org/10.1055/s-0039-3400986
18. Moya-Mendez ME, Mueller DM, Pratt M, et al. Early onset severe ATP1A2 epileptic encephalopathy: clinical characteristics and underlying mutations. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107732. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107732
19. Monteiro FP, Curry CJ, Hevner R, et al. Biallelic loss of function variants in ATP1A2 cause hydrops fetalis, microcephaly, arthrogryposis and extensive cortical malformations. *Eur J Med Genet*. 2020;63:103624. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.014
20. Hart AR, Trinick R, Connolly DJ, et al. Profound encephalopathy with complete recovery in three children with familial hemiplegic migraine. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:154-157. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01465.x
21. Merwick A, Fernandez D, McNamara B, et al. Acute encephalopathy in familial hemiplegic migraine with ATP1A2 mutation. *BMJ Case Reports*. 2013;10: 1136/bcr-2013-009750. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009750
22. Murphy OC, Merwick A, O'Mahony O, et al. Familial hemiplegic migraine with asymmetric encephalopathy secondary to ATP1A2 mutation: a case series. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35:e3-e7. https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000387
23. Parrini E, Marini C, Mei D, et al. Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes. *Human Mutations*. 2016;38(2):216-225. https://doi.org/10.1002/humu.23149
24. Ueda K, Serajee F, Huq AM. Clinical benefit of NMDA receptor antagonists in a patient with ATP1A2 gene mutation. *Pediatrics*. 2018;141(suppl 5):S390-S394. https://doi.org/10.1542/peds.2017-0852
25. Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, et al. De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria. *Sci Adv*. 2021;7(13):eabd2368. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2368
26. Lacombe D, Van-Gils J, Lebrun M, et al. Hemidystonia with polymicroria is part of ATP1A3-related disorders. *Brain Dev*. 2022;44(8):567-570. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2022.05.001
27. Ogawa E, Sakaguchi Y, Enokizono M, et al. Vanishing basal ganglia in ATP1A3-related polymicrogyria. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):665-667. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62531
28. Vezyroglou A, Akilapa R, Barwick K, et al. The phenotypic continuum of ATP1A3-related disorders. *Neurology*. 2022;99(14):e1511-e1526. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200927
29. Chatron N, Cabet S, Alix E, et al. A novel lethal recognizable polymicrogyric syndrome caused by ATP1A2 homozygous truncating variants. *Brain*. 2019;142(11):3367-3374. https://doi.org/10.1093/brain/awz272
30. Милованова О.А., Калинина Л.В., Милованов А.П. и др. Клинико-морфологический анализ корковых дисгенезий, сопровождающихся эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(2):20-27.
Milovanova OA, Kalinina LV, Milovanov AP, et al. Clinical and morphological analysis of cortical dysplasias accompanied by epileptic syndromes and symptomatic epilepsy in children. *Annali Klinicheskoy i Experimentalmoy Nevrologii*. 2015;9(2):20-27. (In Russ.).
31. Гузева В.И., Охрим И.В., Гузева О.В., Гузева В.В. Фенотипическая инейровизуализационная дифференциация полимикрогирии у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;19(4):14-20.
Guzeva VI, Okhrim IV, Guzeva OV, Guzeva VV. Phenotypic and neuroimaging differentiation of polymicrogyria in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurologiy and Psychiatry*. 2019;19(4):14-20. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904114
32. Li T, Tang W, Kang L, et al. Functional correlation of ATP1A2 mutations with phenotypic spectrum: from pure hemiplegic migraine to its variant forms. *J Headache Pain*. 2021;22(1):92. https://doi.org/10.1186/s10194-021-01309-4
33. Calame DG, Houck K, Lotze T, et al. A novel ATP1A2 variant associated with severe stepwise regression, hemiplegia, epilepsy and movement disorders in two unrelated patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;31:21-26. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.01.004
34. Frankel E, Podder A, Sharifi M, et al. Genetic and protein network underlying the convergence of Rett-syndrome-like (RTT-L) genotype in neurodevelopmental disorders. *Cells*. 2023;12(10):1437. https://doi.org/10.3390/cells12101437
35. Patel H, Cross H, Proukakis C, et al. SPG20 is mutated in Troyer syndrome, an hereditary spastic paraplegia. *Nature Genet*. 2002;31:347-348. https://doi.org/10.1038/ng937
36. Manzini MC, Rajab A, Maynard TM, et al. Developmental and degenerative features in a complicated spastic paraplegia. *Ann Neurol*. 2010;67(4):516-525. https://doi.org/10.1002/ana.21923
37. Spiegel R, Soiferman D, Shaag A, et al. Novel homozygous missense mutation in SPG20 gene results in Troyer syndrome associated with mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency. *IMD Rep*. 2017;33:55-60. https://doi.org/10.1007/8904_2016_580
38. Bizzari S, Hamzeh AR, Nair P, et al. Novel SPG20 mutation in an extended family with Troyer syndrome. *Metabolic Brain Disease*. 2017;32(6):2155-2159. https://doi.org/10.1007/s11011-017-0104-3
39. Liang H, Miao H, Yang H, et al. Dwarfism in Troyer's syndrome: a family with SPG20 compound heterozygous mutations and a literature review. *Ann NY Acad Sci*. 2020;1462(1):118-127. https://doi.org/10.1111/nyas.14229
40. Khoshaeen A, Najafi M, Mahdavi MR, et al. A novel missense mutation (c.1006C>T) of SPG20 gene associated with Troyer syndrome. *J Genet*. 2020;99:55. https://doi.org/10.1007/s12041-020-01210-0

Поступила 01.03.2024
Received 01.03.2024
Принята к печати 14.03.2024
Accepted 14.03.2024