

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа: новый клинико-генетический вариант мутации гена *TBC1D24*

Холин А.А.^{1,2}, Федонюк И.Д.², Довельман О.П.³, Заваденко Н.Н.¹,
Кожанова Т.В.^{1,4}, Холина Е.А.¹, Хондкарян Г.Ш.¹, Ильина Е.С.^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

² Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ленинский пр-т, д. 117, Москва 119571, Россия)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника г. Новороссийска» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. Советов, д. 10, Новороссийск 353907, Россия)

⁴ Генетическая лаборатория ЗАО «Геноаналитика» (микрорайон Ленинские Горы, д. 1, стр. 77, Москва 119234, Россия)

Для контактов: Холин Алексей Александрович, e-mail: DrKholin@mail.ru

Резюме

Цель – изучение клинико-электроэнцефалографических и генетических особенностей ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (РМЭЭ) 16-го типа у ребенка с гомозиготной мутацией гена *TBC1D24*.

Материалы и методы. Проведено динамическое наблюдение, обследование и лечение девочки М. в возрасте 1 г 2 мес. с идентифицированными мутациями в гене *TBC1D24*. Секвенирование ДНК нового поколения (полногеномное секвенирование) осуществлялось на платформе Illumina HiSeq 1500 (США). Динамический ЭЭГ-видеомониторинг проводился посредством системы «Энцефалан-Видео» на базе РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог, Россия).

Результаты. По данным анамнеза, на 22-й день жизни у девочки М. отмечались вокализмы с тоническим напряжением конечностей, с 2 мес. отмечались фокальные миоклонии и миоклоно-клонии, с 4 мес. – реактивация тонических приступов с криком, в последующем – также миоклонии век, периоральный миоклонус, офтальмоклонии, альтернирующие гемиконвульсии и тонико-клонические приступы. Семейный анамнез по эпилепсии неотягощен, родители отрицают наличие родственной связи, однако, вероятно, являются дальними родственниками. В неврологическом статусе обращали на себя внимание гипотонически-астатический синдром и нарушение психо-моторного развития. При ЭЭГ-видеомониторировании отмечено наличие множественных ЭЭГ-негативных мультифокальных миоклоний в сочетании с дистоническими гиперкинезами и двигательными автоматизмами, редкостью возникновения типичных эпилептиформных разрядов, но был идентифицирован левополушарный височный очаг пик-волновых комплексов низкого индекса. Терапия вальпроатами, барбитуратами и левитирацетамом не оказала существенного эффекта, но с умеренно позитивным влиянием бензодиазепинов (клоназепам); рекомендован перевод на клобазам. Идентифицирована генетически детерминированная энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия – ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа

(OMIM#615338) с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная ранее не описанной гомизиготной мутацией гена *TBC1D24*, chr:16:2546775 A>C, приводящей к аминокислотной замене Tyr209Ser. В случае планирования деторождения родителями рекомендована прекоцепционная диагностика гена *TBC1D24* при условии процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Обсуждение. Несколько вариантов ранней младенческой эпилептической энцефалопатии 16-го типа, обусловленной гомизиготной мутацией гена *TBC1D24*, описаны в зарубежной литературе начиная с 2010 г. Данный клинический случай более походит на прогрессирующую миоклонус-эпилепсию с дистонией (PMED), что свидетельствует о нозологической самостоятельности этой формы эпилепсии.

Заключение: Дети с фармакорезистентными формами эпилепсии и эпилептическими энцефалопатиями, а также с необычными вариантами течения данных заболеваний, нуждаются в генетическом обследовании методиками экзомного секвенирования нового поколения – такими как панель «наследственные эпилепсии», клиническое и полноэкзомное секвенирование.

Ключевые слова

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа, ген *TBC1D24*, ЭЭГ-видеомониторинг.

Статья поступила: 02.10.2019 г.; в доработанном виде: 14.10.2019 г.; принята к печати: 25.10.2019 г.

Конфликт интересов

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Герофарм.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Холин А.А., Федонюк И.Д., Довельман О.П., Заваденко Н.Н., Кожанова Т.В., Холина Е.А., Хондкарян Г.Ш., Ильина Е.С. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа: новый клинико-генетический вариант мутации гена *TBC1D24*. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 321-334. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.321-334.

Early infantile epileptic encephalopathy type 16: the new clinical and genetic variant of *TBC1D24* gene mutation

Kholin A.A.^{1,2}, Fedonyuk I.D.¹, Dovelman O.P.³, Zavadenko N.N.¹, Kozhanova T.V.^{1,4}, Kholina E.A.^{1,2}, Khondkarian G.Sh.¹, Il'ina E.S.^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² Russian Children Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University (117 Leninskiy Prospect, Moscow 119571, Russia)

³ Children's city polyclinic of Novorossiysk (10 Sovetov Str., Novorossiysk 353907, Russia)

⁴ Genetic Laboratory Closed joint-stock company (CJSC) "Genoanalytic" (1-77 mikrorayon Leninskiye Gory, Moscow 119234, Russia)

Corresponding author: Alexey A. Kholin, e-mail: DrKholin@mail.ru

Summary

Objective: to analyse the clinical and neurophysiological data from a case of early infantile epileptic encephalopathy type 16 in a child with homozygous mutation in *TBC1D24* gene.

Material and methods. Female child M. aged 1 year and 2 months, with identified mutations in *TBC1D24* gene was examined. The whole exome sequencing was performed (Next Generation Sequencing with the Illumina HiSeq 1500 platform, USA). Dynamic video-EEG monitoring was conducted with a "Encephalan-Video" RM-19/26 instrument ("Medicom MTD", Russia).

Results. According to the patient history, on the 22nd day of life, the child developed vocalisms with tonic tension of the limbs. At her 2 months of life, focal myoclonia and myoclonic-clonies were noted; at her 4 months – return of tonic seizures with vocalisms followed by eyelid myoclonus, perioral myoclonus, ophthalmoclonia, alternating hemiconvulsions and tonic-clonic seizures. The family history of epilepsy was negative; the parents denied any consanguinity, but admitted a chance of being distant relatives. Neurological examination revealed hypotonic-astatic syndrome and psycho-motor retardation. A video EEG monitoring test detected multiple EEG negative multifocal myoclonic episodes in combination with dystonic hyperkinesia and motor automatism. Although typical epileptiform spike-wave discharges were rare, a focus of low-index spike-wave complexes was identified in the left temporal zone. Therapy with valproates, barbiturates and levetiracetam did not produce any significant effect but benzodiazepines (clonazepam) caused a moderate improvement; a switch to clobazam therapy was then recommended. This case of inherited developmental and epileptic

encephalopathy was defined as early infantile epileptic encephalopathy type 16 (OMIM#615338) with autosomal recessive inheritance associated with a previously not described homozygous mutation of the *TBC1D24* gene, chr:16:2546775 A>C that caused Tyr209Ser amino acid substitution. Pre-conception testing of the *TBC1D24* gene under the IVF condition is recommended to the parents.

Discussion. Since 2010, a few variants of early infantile epileptic encephalopathy type 16 caused by homozygous mutation of the *TBC1D24* gene have been described in the literature. This clinical case is closer to progressive myoclonic epilepsy with dystonia (PMED), which indicates the nosological autonomy of this form of epilepsy.

Conclusion. Children with pharmacoresistant epilepsy and epileptic encephalopathies, as well as those with unusual course of these diseases need genetic assessment with the new generation exom sequencing techniques – such as the “hereditary epilepsy” panel, as well as clinical and full-exom sequencing.

Key words

Early infantile epileptic encephalopathy type 16, *TBC1D24* gene, video-EEG monitoring.

Received: 02.10.2019; in the revised form: 14.10.2019; accepted: 25.10.2019.

Conflict of interests

Publication of this article has been funded by Geropharm.

All authors contributed equally to this publication.

For citation

Kholin A.A., Fedonyuk I.D., Dovelman O.P., Zavadenko N.N., Kozhanova T.V., Kholina E.A., Khondkarian G.Sh., Il'ina E.S. Early infantile epileptic encephalopathy type 16: the new clinical and genetic variant of *TBC1D24* gene mutation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (4): 321-334. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.321-334 (in Russ.).

Введение / Introduction

Эпилептические энцефалопатии – группа патологических состояний различной этиологии, которые проявляются нейрокогнитивным дефицитом, при которых эпилептиформная активность сама по себе приводит к прогрессирующему нарушению функции мозга [1]. Наиболее тяжелыми формами эпилептических энцефалопатий являются их ранние младенческие формы, приводящие не только к интеллектуальным, но и часто к выраженным нарушениям двигательных функций. Наряду с клинко-электроэнцефалографической верификацией различных вариантов младенческих эпилептических энцефалопатий, все большее значение приобретает идентификация их генетической этиологии. Это имеет значение не только для оценки прогноза заболевания и профилактики появления повторных семейных случаев (рождения детей с этим же генетическим дефектом), но и для дифференцированного подхода к назначению противосудорожных препаратов, а также гормональной терапии и кетогенной диеты [2]. К 2016 г. уже было идентифицировано 35 типов ранних младенческих эпилептических энцефалопатий (РМЭЭ) с верифицированным моногенным наследованием [3]. На настоящее время в Международную базу наследственных болезней человека с моногенным типом наследования (англ. – Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) внесено уже 80 генетических вариантов РИЭЭ с идентифицированным моногенным типом наследования; при этом их поиск продолжается, и база OMIM постоянно пополняется. Из 80 типов РИЭЭ описано 40 вариантов с аутосомно-доминантным типом наследования, 33 варианта с аутосомно-рецессивным типом, четыре варианта имеют X-сцепленный рецес-

сивный и три варианта – X-сцепленный доминантный тип наследования [4].

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа (РМЭЭ 16) представляет собой тяжелое неврологическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и обусловлено дефектами гена *TBC1D24*. РМЭЭ 16 характеризуется дебютом приступов в первые недели либо месяцы жизни, полиморфизмом приступов, резистентностью к противосудорожной терапии, задержкой психомоторного развития либо регрессом приобретенных навыков, а также нарушениями экстрапирамидной нервной системы и мышечной гипотонией. Большинство пациентов умирают в детском возрасте [5,6].

Цель – изучение клинко-электроэнцефалографических и генетических особенностей ранней младенческой эпилептической энцефалопатии 16-го типа у ребенка с гомозиготной мутацией гена *TBC1D24*.

Материалы и методы / Materials and Methods

За период 2018-2019 гг. было осуществлено наблюдение, обследование и лечение девочки М. с идентифицированными гомозиготными мутациями в гене *TBC1D24*. Секвенирование ДНК нового поколения (полнокзомное секвенирование) осуществлялось на платформе Illumina HiSeq 1500 (США). Динамический ЭЭГ-видеомониторинг проводился посредством системы «Энцефалан-Видео» на базе РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог, Россия). Магнитно-резонансная визуализация осуществлялась на томографе Discovery 750 W (компания General Electric, США) с индукцией магнитного поля 3 Тесла.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

У девочки М., 1 г 2 мес., была идентифицирована генетически детерминированная энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия – ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа (OMIM#615338), аутомно-рецессивная, обусловленная гомозиготной мутацией гена *TBC1D24*, chr:16:2546775 A>C приводящей к аминокислотной замене Tyr209Ser. Ранее не описанная мутация выявлена методом полногеномного секвенирования, осуществленного на платформе Illumina HiSeq 1500 в Генетической лаборатории ЗАО «Геноаналитика». Мутация валидирована по Сенгеру, а также аналогичная мутация выявлена у мамы и отца ребенка в гетерозиготном состоянии.

Анамнез

Девочка родилась от первой беременности, родители соматически здоровы и наследственность неотягощена. Беременность протекала с угрозой прерывания в виде кровотечения на сроке 6 недель. Роды на 41-й неделе, воды светлые, закричала сразу, масса при рождении – 3150 г, длина – 47 см, оценка по шкале Апгар – 9 баллов. Привита в родильном доме и выписана в срок.

Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен, родители отрицают наличие родственной связи, однако, вероятно, являются дальними родственниками – по национальности кабардинцы, изначально до брака носили одинаковые фамилии и с происхождением из соседних населенных пунктов Республики Кабардино-Балкария (Северо-Кавказский федеральный округ Российской Федерации).

Характер приступов и терапия

На 22-е сутки после рождения на фоне соматического здоровья у девочки появились «странные» крики, сопровождающиеся напряжением конечностей, в возрасте 1 мес. 1 нед. пароксизмы повторились, были расценены как эпилептические приступы и начата терапия вальпроевой кислотой в сиропе (0,5 мл 3 р в сут.). С возраста 2 мес. появились фокальные миоклонии и миоклонические приступы. Девочка развивалась с задержкой – плохо удерживала голову. По данным ЭЭГ, эпилептиформной активности не было зарегистрировано и препарат был отменен. С возраста 4 мес. отмечена реактивация тонических судорог с криком, в последующем – также присоединились приступы в виде миоклонии век, периорального миоклонуса, офтальмоклоний, альтернирующих гемиконвульсий, тонико-клонических. Временная стабилизация на вальпроатах – доза вальпроевой кислоты в сиропе была увеличена до 1 мл 3 раза в сут., затем была переведена на вальпроевую кислоту в каплях по схеме 10 капель 3 р в сут. (300 мг/сут.). В возрасте 6 мес. отмечалась аггравация приступов на фоне инъекций ипидакрина. В дальнейшем приступы у ребенка носили резистентный характер – терапия вальпроатами, леветирацетамом и барбитуратами (фенобарбитал, паглюферал) – без существенного эффекта. Был проведен также курс корти-

костероидной терапии (метилпреднизолон 100 мг в/в капельно N5) – без выраженного эффекта.

Ведение в стационаре

Девочка вместе с мамой поступила в плановом порядке на обследование и лечение в отделение психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы (РДКБ) с жалобами родителей на задержку психомоторного развития, полиморфные приступы и гиперкинезы.

Общий осмотр

Состояние средней тяжести. Самочувствие не страдает. Телосложение: нормостеническое. Подкожно-жировой слой: умеренный. Кожные покровы: умеренно влажные, цвет – бледно-розовый. Видимые слизистые: чистые, влажные, розовые. Лимфатические узлы не пальпируются. Движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Зев спокойный, миндалины не увеличены, патологических наложений нет. Дыхание через нос свободное, отделяемое из носовых ходов отсутствует. Аускультативно – дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Перкуторные границы сердца – в пределах возрастной нормы. Тоны сердца – ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезнен. Печень пальпируется у края реберной дуги, эластичная, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, без патологических примесей, отмечается склонность к запорам.

Неврологический статус

Окружность головы 43 см. В сознании. Отмечаются множественные стигмы дисэмбриогенеза (эпикант, монголоидный разрез глаз при отсутствии подобных черт у родителей и родственников, уплощение переносицы, удлинённый фильтр, дизотия, готическое небо). Общегемисферных и менингеальных симптомов нет. Голова округлой формы, венозная сеть развита умеренно. Глазные щели: D=S. Черепные нервы: взгляд фиксирует, прослеживает, быстро утомляется. Движения глазных яблок в стороны не ограничены. Фотореакция (прямая и содружественная) живая, D=S. На звуки реагирует. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Лицо симметрично. Мимика живая. Язык в полости рта – по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Повороты головы в обе стороны свободны. Голова – по средней линии. Двигательная сфера: голову держит, самостоятельно переворачивается, способна самостоятельно садиться из положения полулежача, но долго не удерживается, симптом «floppy baby». Мышечная сила в руках и ногах умеренно снижена. Мышечный тонус – выраженная диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Брюшные рефлексы снижены. Патологических рефлексов нет. Захват игрушки без интенции и дисметрии. Высшие психические функции: игрушками интересуется, на осмотр реагирует адекватно, своих/чужих дифференцирует, лепет слабый, редкий, речь отсутствует.

Данные инструментальных исследований

ЭЭГ-видеомониторирование. По данным мониторинга бодрствования, альфа-предшественник и сенсомоторный предшественник – крайне фрагментарные, нестойкие. Отмечается доминирование низкочастотных тета- и дельта-ритмов. Диффузные функционально-органические изменения с височным S>D-акцентом в виде медленноволновых акцентуаций. Диффузные ирритативные изменения б.э.а. в виде веретенообразных щеткоподобных бета-акцентуаций. Отмечается редкая региональная эпилептиформная активность в левой височной области в виде пик- и остро-медленноволновых комплексов в структуре замедления. Индекс эпилептиформных комплексов по ходу записи – низкий (**рис. 1**).

Запись ЭЭГ бодрствования во время миоклонуса периоральной и периорбитальной мускулатуры не сопровождалась иктальными ЭЭГ-паттернами (**рис. 2**). Многочисленные дистонические гиперкинезы, а также подергивания по типу миоклоно-клоний более выражены в правой ножке, посучивающие движения ножками с периодическими явлениями педалирования не сопровождалась иктальными ЭЭГ-паттернами.

Погружение в сон сопровождалось нарастанием представленности низкочастотных тета- и дельта-форм с паттернами пароксизмальной гипнагогической гиперсинхронизации, с включением полифазных потенциалов, но без формирования эпилептиформных разрядов. Отмечались многочисленные пробуждения с негативной реакцией и многократное чередования фаз дремы и бодрствования.

МРТ головного мозга. Церебральная субатрофия наиболее выражена в лобно-височных регионах; асим-

метричны полюса височных долей – слева уменьшен в объеме и расширены наружные арахноидальные пространства в области его полюса. Структурная незрелость вещества мозга представлена гипомиелинизацией субкортикального белого вещества. Срединные структуры не смещены. Боковые желудочки обычных размеров и формы, симметричны. Третий и четвертый желудочки нормальных размеров. Ликвородинамика компенсирована. Гиппокампы симметричны, нарушений МР-сигнала нет. Гипоталамо-гипофизарный регион без участков изменения МР-сигнала и дополнительных образований. Мозолистое тело сформировано правильно. Мозжечок без особенностей. Кранио-вертебральный сформирован правильно (**рис. 3**).

Зрительные вызванные потенциалы. При исследовании зрительных вызванных потенциалов в ответ на стимуляцию светодиодной вспышкой получены четкие ЗВП с обеих сторон. Слева и справа латентность пика P100 не превышает возрастную норму. Замедления проведения зрительной афферентации на кору не выявлено.

Слуховые вызванные потенциалы. При интенсивности стимуляции 40 Дб пик V определяется слева и справа неотчетливо. При стимуляции 80 Дб основные пики слева и справа определяются отчетливо. Слева латентности пиков I, III, V и межпиковых интервалов I-III, III-V, I-V в пределах нормы, справа повышена латентность межпиковых интервалов III-V, I-V. При стимуляции 70, 90-1-5 Дб основные пики слева и справа определяются отчетливо. Латентности пиков I, III, V и межпиковых интервалов I-III, III-V, I-V слева и справа не превышают возрастную норму. Соотношение амплитуд пиков V/I не снижено. Заключение: по данным АСВП, слева

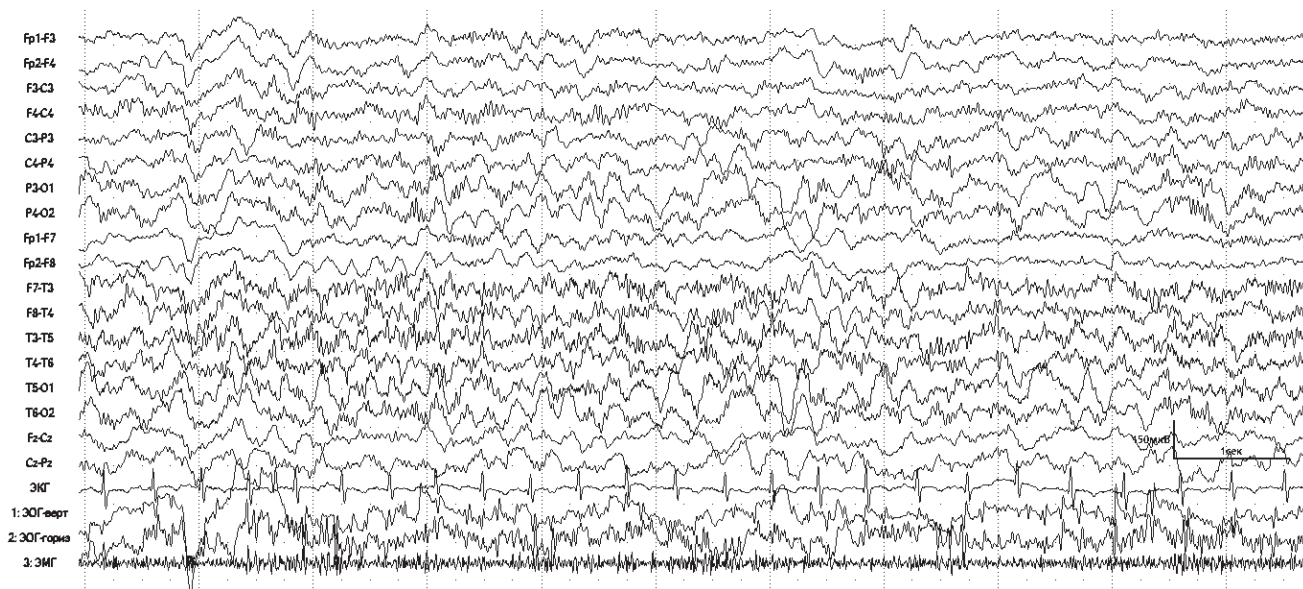


Рисунок 1. ЭЭГ бодрствования пациентки М., 1 г 2 мес. с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией (РМЭЭ) 16-го типа.

На электроэнцефалограмме в структуре диффузного замедления с региональным акцентом в височных S>D регионах идентифицируются региональные эпилептиформные пик-волновые комплексы в левой височной области.

Figure 1. Awake EEG record of patient M. (1 y. 2 mo. old) with early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) type 16.

Regional epileptiform peak-wave complexes can be seen in the temporal S>D areas.

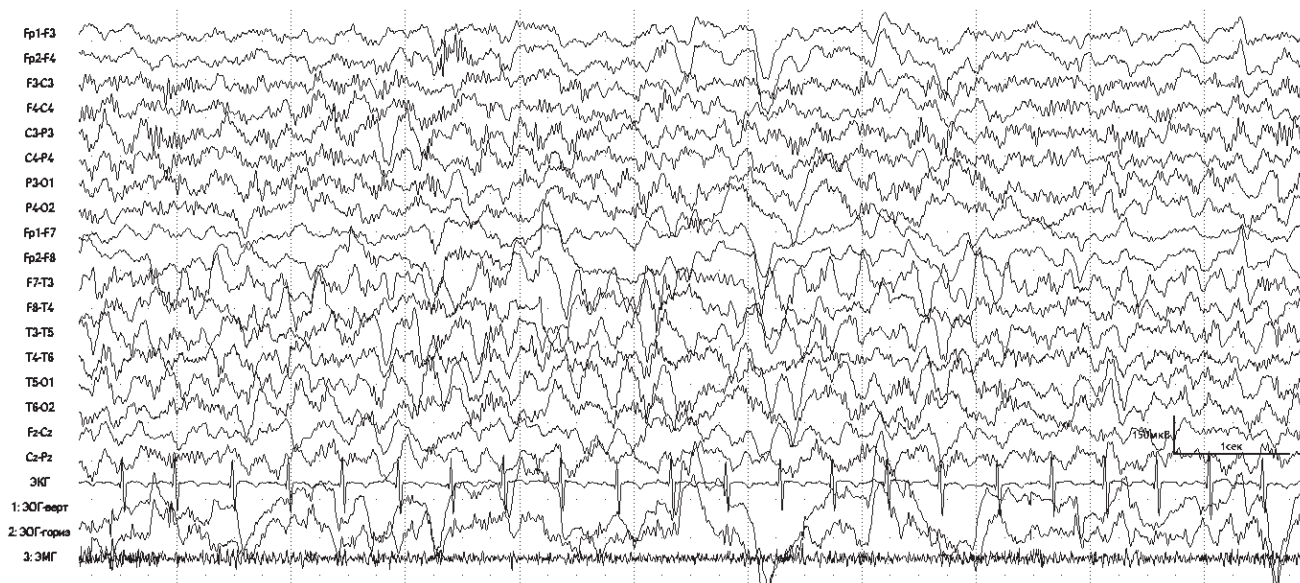


Рисунок 2. Та же пациентка. Запись ЭЭГ-бодрствования во время миоклонуса периоральной и периорбитальной мускулатуры.

На ЭЭГ отмечается доминирование низкочастотной тета- и дельта-активности, а также экспрессированы диффузные веретенообразные щеткоподобные бета-экзальтации (фармакоиндуцированный эффект препаратов бензидиазепиновой группы). Миоклонии имеют ЭЭГ-негативный характер и иктального паттерна не идентифицируется.

Figure 2. The same patient. Awake EEG record during myoclonic activity in the perioral and periorbital muscles.

Predominance of low-frequency theta and delta activities is noted together with diffuse spindle-shaped brush-like beta-exaltations (pharmacologically induced effect of benzidiazepine drugs). Myoclonus is EEG-negative and no ictal pattern is identified.

и справа не отмечается замедления проведения по слуховым структурам ствола головного мозга.

Рентгенография тазобедренных суставов. Рентгенологические признаки coxa valga – с двух сторон; диспластический тип развития вертлужных впадин.

Электрокардиография (ЭКГ). Синусовая тахикардия – 146-136 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. Снижен вольтаж в стандартных отведениях.

Электронейромиография (ЭНМГ). N. peroneus dex, L5-S1 (m. extensor digitorum brevis). Амплитуда М-ответа: 0,9; 0,8; 2,0 мВ (норма – min 2,6-3 мВ). CPB по сегментам: 43; 60 м/с (норма скорости – 40-60 м/с). n. peroneus sin, L5-S1 (m. extensor digitorum brevis). Амплитуда М-ответа: 0,9; 1,0; 2,2 мВ (норма – min 2,6-3 мВ). CPB по сегментам: 44; 52 м/с (норма скорости – 40-60 м/с). n. tibialis dex, L5-S1 (m. abductor hallucis). Амплитуда М-ответа: 0,9; 5,2 мВ (норма – min 3 мВ). CPB: 40 м/с (норма скорости – 40-60 м/с). n. tibialis sin, L5-S1 (m. abductor hallucis). Амплитуда М-ответа: 0,8; 3,9 мВ (норма – min 3 мВ). CPB: 45 м/с (норма скорости – 40-60 м/с). F-волна. n. tibialis dex (L4-S3), реализация 100%, гигантских волн, высокой синхронизации нет, повторные волны парами. Амплитуда F-волны (100-300 мкВ). CPB средняя – 34 м/с (норма $\geq 35,0$ м/с). n. medianus dex, C5-C8 (m. abductor pollicis brevis). Амплитуда М-ответа: 3,5; 3,6; 3,7 мВ (норма min 3 мВ). CPB по сегментам: 50;

61 м/с (норма скорости – 40-60 м/с). n. medianus sin, C5-C8 (m. abductor pollicis brevis). Амплитуда М-ответа: 3,2; 3,4; 3,5 мВ (норма – min 3 мВ). CPB по сегментам: 50; 60 м/с (норма скорости – 40-60 м/с). Порог вызывания М-ответов повышен. При глобальной ЭНМГ с симметричных мышц верхних и нижних конечностей, туловища, живота в покое спонтанная активность переднерогового и денервационного типа не определяется, в покое периодически с дистальных мышц конечностей отмечается низкоамплитудная интерференция. При напряжении регистрируется интерференционный тип активности, сниженной амплитудой колебаний, с мышц верхних конечностей 200-260 мкВ, с нижних конечностей 120-160 мкВ, с увеличением числа полифазных потенциалов, с элементами залповой активности, с непостоянным продлением с дистальных мышц. Заключение: по данным ЭНМГ выявляется заинтересованность надсегментарного характера, признаки первично-миогенных изменений, без активного процесса, аксонопатия nn.peroneus, nn.tibialis в дистальных отделах. Патологии мотонейронов не определяется.

Данные лабораторных исследований

Клинические и биохимические анализы крови в динамике, кислотно-основное состояние крови, общий и биохимический анализы крови и копрология кала – без особенностей.

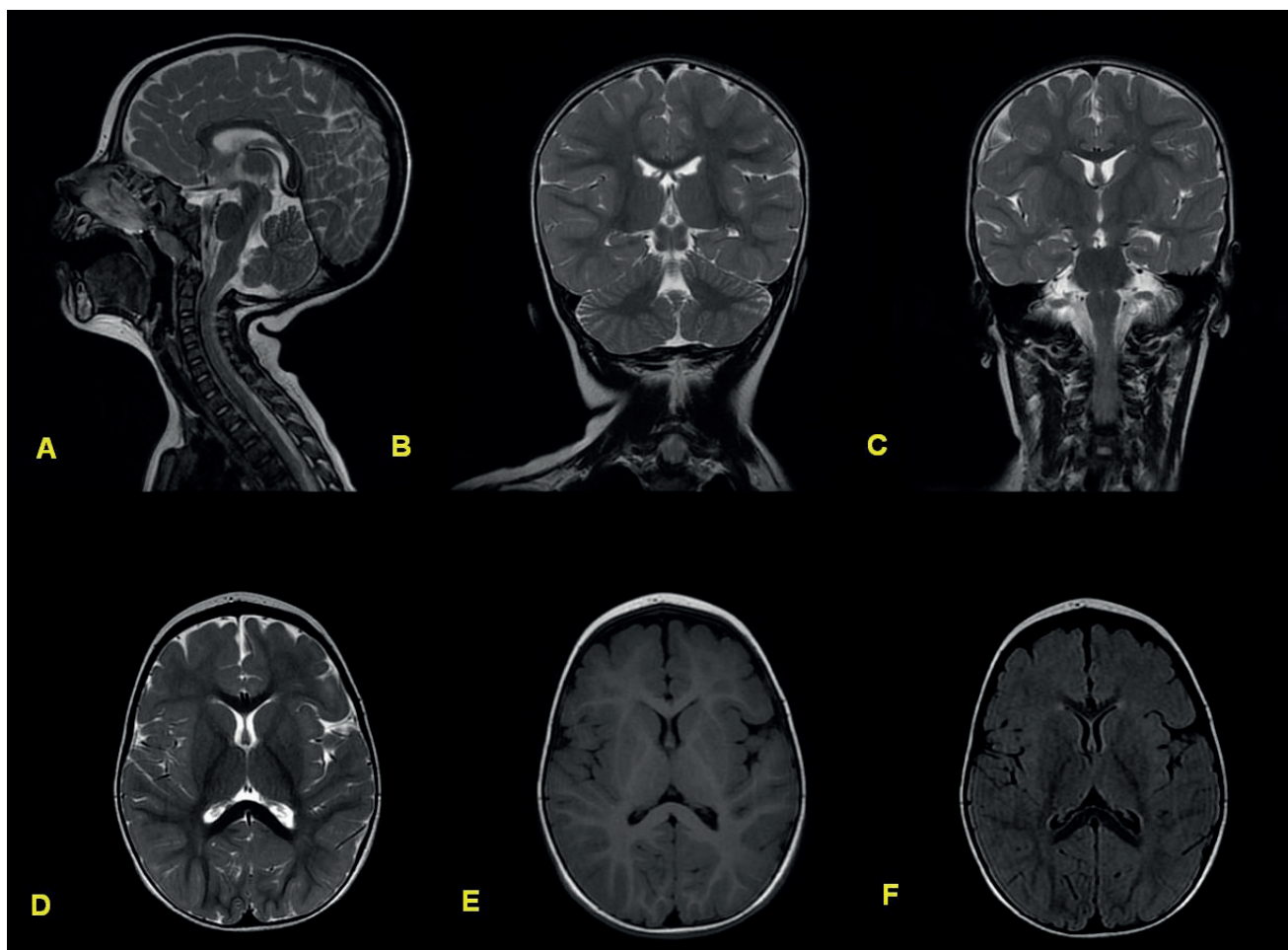


Рисунок 3. Та же пациентка. Магнитно-резонансная визуализация головного мозга в сагиттальной проекции с режимом T2 (A), в коронарной проекции с режимом T2 (B, C), а также аксиальной проекции в режимах T1 (D), T2 (E) и Flair (F).

Figure 3. The same patient. Brain MR imaging in the sagittal projection with T2 (A) mode, in the coronary projection with T2 (B, C) mode, as well as the axial projection in T1 (D), T2 (E) and Flair (F) modes.

Консультация окулиста

Предметное зрение. ОУ – оптические среды прозрачны, Глазное дно: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие. Ход и калибр сосудов не изменен. Макула и периферия – без особенностей.

Прочие консультации

В ходе госпитализации у девочки отмечались хронические запоры до 2-3-дней с выпадением слизистой прямой кишки при дефекации, по поводу чего была осмотрена проктологом с рекомендациями проводить опорожнения лежа, и назначен курс очистительных клизм.

Тактика терапии и динамика состояния

В ходе госпитализации произведена постепенная отмена левитирацетама без негативной динамики. Попытка снижения дозы клоназепама сопровождалась возбуждением, учащением эпизодов подергивания рук и ног, мышц лица, зафиксирована эпилептиформная активность височной локализации на ЭЭГ. Доза клоназепама была уве-

личена до 0,25 мг утром и 0,75 мг вечером с положительной динамикой в виде уменьшения возбуждения, значительного урежения эпизодов миоклонических подергиваний, но отмечались побочные эффекты в виде гиперсаливации, вялости, сонливости.

Ребенок выписан из отделения психоневрологии №2 РДКБ с клиническим диагнозом: «фокальная (генетическая) эпилепсия (идентифицирован левополушарный височный очаг) G40.2. Генетическая энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия – ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа (OMIM#615338), аутомно-рецессивная (верифицированная гомизиготная мутация гена *TBC1D24*, chr:16:2546775 A>C приводящая к аминокислотной замене Tyr209Ser) Q99.8. Гипотонический синдром G80.8. Нарушение психо-моторного развития F83».

Было рекомендовано продолжить прием бензодиазепинов (клоназепам) с возможным наращиванием дозы при отсутствии непереносимых побочных эффектов до 0,3 мг/кг/сут. Также был рекомендован перевод

на клобазам¹ с информированным согласием в начальной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимальная допустимая доза при отсутствии побочных эффектов – до 1 мг/кг/сут.). Были проведены врачебные комиссии (подкомиссии по лекарственному обеспечению и фармакологическому контролю) по назначению наркотического, психотропного препарата – клоназепама, а также по назначению незарегистрированного в Российской Федерации противосудорожного препарата – клобазам (Фризиум) с выдачей протоколов решения на руки законному представителю.

В случае планирования деторождения с учетом ауто-сомно-рецессивного типа наследования риск для потомства у данной родительской пары – 25% (высокий) + 50% (гетерозиготное носительство патологического гена) рекомендована прекоцепционная диагностика гена *TBC1D24* при условии процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Обсуждение / Discussion

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 16-го типа (OMIM#615338) представляет собой тяжелое неврологическое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, обусловленное гомозиготными либо компаунд-гетерозиготными (в случае утраты парного здорового гена микроделецией) мутациями в гене *TBC1D24* (OMIM*613577). Ген *TBC1D24* кодирует семейство белков – так называемые члены домена Tre2-Bub2-Cdc16 (TBC), содержащего RAB-специфические ГТФ-активирующие белки, которые координируют Rab-белки и другие ГТФазы для обеспечения цепей правильного транспорта внутриклеточных везикул. Цитогенетическая локализация гена: 16p13.3. Геномные координаты (GRCh38): 16:2,475,103-2,509,668 [4,7].

Впервые Hirotsawa M. и соавт. в 1999 г. получили комплементарную ДНК *TBC1D24*, которую они назвали KIAA1171 и верно предположили, что выведенный 595-аминокислотный белок содержит домен TBC и участвует в передаче сигналов в клетке [8].

Falace A. и соавт. (2010) заявили, что *TBC1D24* кодирует белок, состоящий из 553 аминокислот. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией показал экспрессию *TBC1D24* во множестве человеческих тканей с самой высокой экспрессией в головном мозге, за которой следовали яички, скелетные мышцы, сердце, почки, легкие и печень. *TBC1D24* экспрессировался в коре и гиппокампе развивающегося мозга мыши с повышенной экспрессией во время развития коры, особенно во внутренней части кортикальной пластинки и в субвентрикулярной зоне [9].

Corbett M. A. и соавт. (2010) выявили, что белок TBC1D24 содержит 559 аминокислот и содержит N-концевой домен

TBC и терминальный C-концевой домен верхнего уровня (TLD). Альтернативный сплайсинг может привести к формированию трех изоформ. Была выявлена экспрессия *TBC1D24* в стволовых клетках нейрональных предшественников у мышиных эмбрионов, а также в нейронах гиппокампа развивающегося мозга мышат. Также данная группа исследователей выявила, что ген *TBC1D24* содержит семь экзонов [10]. Однако в ходе других дальнейших исследований был идентифицирован новый 18-бр экзон, обозначенный 3-м, и на данный момент известно, что ген *TBC1D24* содержит в итоге восемь экзонов [11].

Uytterhoeven V. и соавт. (2011) обнаружили, что дрозофилы имеют гомологичный *TBC1D24* ген, который они назвали «скайуокером» то есть «ходящим по небу» («skywalker», или сокращенно Sky). Этот ген был широко экспрессирован и задействован в нервной системе и в зоне синаптических областях вентрального нервного канала и нервно-мышечных синапсах [12].

Исследуя развивающийся преддверно-улитковый орган мышиных эмбрионов Zhang L. с соавт. (2014) и Azaiez H. с соавт. (2014) обнаружили экспрессию гена *TBC1D24* в стереоцилиях внутренних и наружных волосковых клеток, а также в нейронах спирального ганглия [13,14].

Первое клиническое описание ранней младенческой эпилептической энцефалопатии 16-го типа, обусловленной гомозиготной мутацией гена *TBC1D24*, принадлежит Duru N. и соавт. (2010). Авторы представили описание большой кровнородственной турецкой семьи, в которой у пяти детей отмечалась тяжелая ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризовавшаяся миоклоническими приступами, альтернирующими и мигрирующими подергиваниями мышц конечностей, очаговыми приступами и прогрессирующим неврологическим дефицитом. Особенности данной формы эпилептической энцефалопатии являлись длительные миоклонические приступы, не поддающиеся лечению, развитие гемипарезов с пирамидными нарушениями, выраженная гипотония, дистонические явления и развитие эпилептического статуса. ЭЭГ в начальных стадиях характеризовалась множественными независимыми фокусами спайков с последующим устойчивым и прогрессирующим замедлением фоновой биологической активности. Нейровизуализация у данных пациентов демонстрировала прогрессирующие атрофические изменения в головном мозге и мозжечке и/или задержку миелинизации. Приступы возникали как спонтанно, так и провоцировались на фоне общих инфекций (с фебрильной провокацией). По мере прогрессирования заболевания пациенты утрачивали реакции на визуальные и звуковые стимулы; у одного из пациентов, обследованного на поздних стадиях заболевания при офтальмологическом осмотре выявлялась атрофия зрительного нерва и дегенерация желтого пятна. Ни у одного из пациентов не было отмечено фотосенситивных черт. Все пациенты умерли до достижения возраста 7 лет. Duru N. с коллегами предложили дефиницию данной эпилептической энцефалопатии как «прогрессирующая миоклоническая эпилепсия с дистонией» (PMED) [5]. В 2013 г. Guven A. и Tolun A. идентифи-

¹ Клобазам не зарегистрирован в Российской Федерации. Необходимость назначения подтверждается врачебной комиссией медицинской организации региональной, муниципальной или частной системы здравоохранения и консилиумом федеральной медицинской организации.

Таблица 1. Патологические аллельные варианты гена *TBC1D24*.Table 1. Pathological allelic variants of the *TBC1D24* gene.

Номер аллельного варианта / Allelic variant number	Клинический фенотип (синдром) / Clinical phenotype (syndrome)	Номер фенотипа OMIM / OMIM phenotype number	Тип наследования / Type of inheritance	Тип мутации по положению в ДНК / Type of DNA mutation	Вариант аминокислотной замены / Amino acid substitution variant	Номенклатура SNP (одно-нуклеотидного полиморфизма) / SNP (single nucleotide polymorphism) nomenclature	Ссылки на описание клинических случаев / Reference to clinical case report
.0001	FIME	605021	AP	с.439G-С трансверсия в экзоне 2 / transversion in exon 2	Asp147His	rs267607103	[9,15]
.0002	FIME	605021	AP	с.1526C-Т транзиция в экзоне 7 / transition in exon 7	Ala509Val	rs267607105	[9]
.0003	FIME	605021	AP	с.751T-С транзиция в экзоне 2 / transition in exon 2	Phe251Leu	rs267607104	[10]
.0004	EIEE16	615338	AP	2-bp DEL, 969GT	Ser324ThrfsTer3	rs398122941	[5,11]
.0005	EIEE16	615338	AP	с.686T-С транзиция в экзоне 2 / transition in exon 2	Phe229Ser	rs397514713	[6]
.0006	EIEE16	615338	AP	с.468C-А трансверсия в экзоне 2 / transversion in exon 2	Cys156Ter	rs397514714	[6]
.0007	DOORS	220500	AP	с.724C-Т транзиция / transition	Arg242Cys	rs398122965	[7]
.0008	DOORS	220500	AP	с.118C-Т транзиция / transition	Arg40Cys	rs398122966	[7]
.0009	DOORS	220500	AP	с.58C-G трансверсия / transversion	Gln20Glu	rs201257588	[7]
.0010	DOORS	220500	AP	1-bp DEL, 1008T	His336GlnfsTer12	rs398122967	[7]
.0011	DOORS	220500	AP	с.1206+5G-A в интроне 5 / с.1206+5G-A in intron 5	Мутация места сращивания IVS5DS, G-A, +5	rs398122968	[7]
.0012	DFNB86	614617	AP	с.208G-Т трансверсия / transversion	Asp70Tyr	rs587777147	[16,17]
.0013	DFNB86	614617	AP	с.878G-С трансверсия / transversion	Arg293Pro	rs199700840	[17]
.0014	DFNA65	616044	АД	с.533C-Т транзиция / transition	Ser178Ley	rs483352866	[13,14]
.0015	EPRPDC	608105	AP	с.1501G-A	Gly501Arg	—	[18]
.0016	EPRPDC	608105	AP	с.1079G-A	Arg360His	—	[18]
.0017	EPRPDC	608105	AP	12-bp с.241_252del	12-BP DEL, NT241	rs761918906	[18]
.0018	EPRPDC	608105	AP	с.1499C-T	Ala500Val	rs564477999	[18]

Примечание. FIME (*Familial infantile myoclonic epilepsy*) – семейная младенческая миоклоническая эпилепсия; EIEE16 (*Early infantile epileptic encephalopathy-16*) – ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 16-го типа; DOORS (*Deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, mental retardation and seizures syndrome*) – синдром глухоты, остеодистрофии, умственной отсталости и судорог; DFNB86 (*Deafness, autosomal recessive 86*) – глухота аутосомно рецессивная 86-го типа; DFNA65 (*Deafness, autosomal dominant 65*) – глухота аутосомно доминантная 65-го типа; EPRPDC (*Epilepsy, rolandic, with paroxysmal exercise-induce dystonia and writer's cramp*) – роландическая эпилепсия с двигательнo-индуцированной дистонией и писчим спазмом; AP – аутосомно рецессивный тип наследования; АД – аутосомно доминантный тип наследования.

Note. FIME – *Familial infantile myoclonic epilepsy*; EIEE16 – *Early infantile epileptic encephalopathy type 16*; DOORS – *Deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, mental retardation and seizures syndrome*; DFNB86 – *Deafness, autosomal recessive type 86*; DFNA65 – *Deafness, autosomal dominant type 65*; EPRPDC – *Epilepsy rolandic, with paroxysmal exercise-induce dystonia and writer's cramp*; AP – *an autosomal recessive type of inheritance*; АД – *an autosomal dominant type of inheritance*.

цировали у представителей данной семьи гомозиготную делецию 2-bp (с.969delGT) в экзоне 3 гена *TBC1D24*, что привело к сдвигу рамки считывания и преждевременно-му завершению синтеза белка (Ser324ThrfsTer3), в результате чего дефектный белок был на 42% короче нативного белка. Было выявлено, что мутация влияет на изоформы 1, 3 и 4, но не на изоформу 2, в которой отсутствует вклад экзона 3 [11].

Milh M. и соавт. в 2013 г. описали клиническое наблюдение двух сестер, родившихся от неродственных родителей, с тяжелой ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией, клинически проявляющейся как злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами). У этих девочек отмечались клонические приступы, возникшие к началу второго месяца жизни, которые прогрессировали до «бурной» фазы с почти непрерывными мигрирующими клоническими приступами с регрессом психомоторного развития. Обе пациентки демонстрировали тяжелые неврологические нарушения с аксиальной гипотонией, отсутствием произвольных движений, отсутствием зрительного контакта и приобретенной микроцефалией. Магнитно-резонансная визуализация головного мозга при рождении была нормальной у обеих девочек, но позже показала развитие атрофии головного мозга. Одна из сестер умерла на фоне эпилептического статуса в возрасте 18 мес. [6].

В критерии диагноза РМЭЭ16 входят следующие показатели и симптомы [4,5,6]:

- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- мутации гена *tbc1d24* (.0004 .0005 .0006);
- микроцефалия может отмечаться у некоторых пациентов;
- утрата зрительного контакта;
- потеря зрения;
- иногда – атрофия зрительного нерва;
- эпилептическая энцефалопатия;
- дебют в раннем младенчестве;
- тонические, клонические и фокальные приступы;
- мигрирующие клонические подергивания (у отдельных пациентов);
- миоклонус;
- длительные приступы;
- эпилептический статус;
- высокая частота приступов;
- приступы нередко провоцируются инфекцией;
- приступы резистентны к терапии;
- регресс психомоторного развития;
- тяжелая умственная отсталость;
- выраженная мышечная гипотония;
- дистония и дистонические пароксизмы;
- возможно развитие гемипареза;
- нарушения экстрапиромидной нервной системы;
- мультифокальные спайки и прогрессирующее замедление основной биологической активности на ЭЭГ;
- прогрессирующая атрофия на МРТ;
- задержка миелинизации;

- прогрессирующий характер заболевания;
- большинство пациентов умирает в детском возрасте.

Следует отметить, что мутации гена *TBC1D24* наряду с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией 16-го типа (OMIM#615338) вызывают также семейную младенческую миоклоническую эпилепсию (OMIM#605021), синдром глухоты, остеодистрофии, умственной отсталости и судорог (OMIM#220500), аутосомно-рецессивную глухоту 86-го типа (OMIM#614617), аутосомно-доминантную глухоту 65-го типа (OMIM#616044), а также роландическую эпилепсию с двигательной-индуцированной дистонией и писчим спазмом (OMIM#608105). Степень тяжести заболевания зависит от характера и тяжести мутации гена *TBC1D24* и соответственно дефекту продукта транскрипции и трансляции [4,11].

Сводные данные о мутациях гена *TBC1D24*, внесенных в базу данных OMIM, и их клинических проявлениях представлены в **таблице 1**.

Заключение / Conclusion

Таким образом, разные мутации гена *TBC1D24* обладают широким полиморфизмом относительно доброкачественных форм эпилепсии в виде семейной младенческой миоклонической эпилепсии и роландической эпилепсии с дистонией и писчим спазмом до тяжелых синдромов, сопровождающихся глухотой, умственной отсталостью и резистентными судорогами, включая и РИЭЭ16. Следует отметить, что ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 16-го типа также обладает существенной разностью клинических проявлений как в виде злокачественных мигрирующих парциальных приступов младенчества (эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами), так и в виде прогрессирующей миоклонус-эпилепсии с дистонией (PMED). При этом наблюдаемый нами клинический случай более походит на второй вариант, что свидетельствует о нозологической самостоятельности такой формы эпилепсии как PMED, которая на данный момент времени не внесена в Международную классификацию эпилепсий.

В случаях злокачественных младенческих эпилептических синдромов остается надеяться на позитивные результаты применения новых противосудорожных препаратов. На современном этапе четко обозначилась тенденция к разработке таргетной терапии эпилептических энцефалопатий. Таким примером может быть высокая эффективность леветиретама при ранней младенческой эпилептической энцефалопатии 4-го типа, обусловленной мутациями гена *STXBP1* [19,20].

В отношении рассматриваемой в данном сообщении формы и ряда других фармакорезистентных эпилептических энцефалопатий в качестве таргетной терапии предлагаются такие новые противоэпилептические средства, как стирепентол и каннабидиол [21].

Следует учитывать необходимость метаболической терапии пациентов с энцефалопатиями развития и эпилептическими энцефалопатиями, в частности L-карнитина, не несущего риск аггравации приступов, положительно

влияющего на обмен веществ, а также снижающего риски побочных эффектов длительного приема противоэpileптических препаратов, в частности вальпроатов.

Накопление международного опыта о дифференцированном подходе к лечению эпилепсий, обусловленных различными генетическими мутациями, позволит повы-

сить шансы на избавление от эпилептических приступов, улучшить показатели психического и моторного развития и повысить качество жизни пациентов и их родителей. В случае аутосомно-рецессивной патологии необходима профилактика рождения подобных случаев в семьях носителей дефектного гена.

Литература:

- Engel J.R. International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Nabbout R., Dulac O. Epilepsy. Genetics of early-onset epilepsy with encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jan 31; 8 (3): 129-30. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.12>.
- Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 9 (2): 67-73. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169267-73>.
- OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 1, 2019. [Electronic resource] URL: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Accessed: 25.11.2019.
- Duru N., Iseri S.A.U., Selcuk N., Tolun A. Early-onset progressive myoclonic epilepsy with dystonia mapping to 16pter-p13.3. *J. Neurogenet*. 2010; 24: 207-215.
- Milh M., Falace A., Villeneuve N., Vanni N., Cacciagli P., Assereto S., Nabbout R., Benfenati F., Zara F., Chabrol B., Villard L., Fassio A. Novel compound heterozygous mutations in TBC1D24 cause familial malignant migrating partial seizures of infancy. *Hum. Mutat*. 2013; 34: 869-872.
- Campeau P.M., Kasperaviciute D., Lu J.T., Burrage L.C., Kim C., Hori M., Powell B.R., Stewart F., Felix T.M., van den Ende J., Wisniewska M., Kayserili H., Rump P., Nampoothiri S., Aftimos S., Mey A., Nair L.D., Begleiter M.L., De Bie I., Meenakshi G., Murray M.L., Repetto G.M., Golabi M., Blair E., Male A., Giuliano F., Kariminejad A., Newman W.G., Bhaskar S.S., Dickerson J.E., Kerr B., Banka S., Giltay J.C., Wiczorek D., Tostevin A., Wisniewska J., Cheung S.W., Hennekam R.C., Gibbs R.A., Lee B.H., Sisodiya S.M. The genetic basis of DOORS syndrome: an exome-sequencing study. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 44-58.
- Hirosawa M., Nagase T., Ishikawa K., Kikuno R., Nomura N., Ohara O. Characterization of cDNA clones selected by the GeneMark analysis from size-fractionated cDNA libraries from human brain. *DNA Res*. 1999; 6: 329-336.
- Falace A., Filippello F., La Padula V., Vanni N., Madia F., De Pietri Tonelli D., de Falco F.A., Striano P., Dagna Bricarelli F., Minetti C., Benfenati F., Fassio A., Zara F. TBC1D24, an ARF6-interacting protein, is mutated in familial infantile myoclonic epilepsy. *Am. J. Hum. Genet*. 2010; 87: 365-370.
- Corbett M.A., Bahlo M., Jolly L., Afawi Z., Gardner A.E., Oliver K.L., Tan S., Coffey A., Mulley J.C., Dibbens L.M., Simri W., Shalata A., Kivity S., Jackson G.D., Berkovic S.F., Gecz J. A focal epilepsy and intellectual disability syndrome is due to a mutation in TBC1D24. *Am. J. Hum. Genet*. 2010; 87: 371-375.
- Guven A., Tolun A. TBC1D24 truncating mutation resulting in severe neurodegeneration. *J. Med. Genet*. 2013; 50: 199-202.
- Uytterhoeven V., Kuenen S., Kasprovicz J., Miskiewicz K., Verstreken P. Loss of Skywalker reveals synaptic endosomes as sorting stations for synaptic vesicle proteins. *Cell*. 2011; 145: 117-132.
- Zhang L., Hu L., Chai Y., Pang X., Yang T., Wu H. A dominant mutation in the stereocilia-expressing gene TBC1D24 is a probable cause for nonsyndromic hearing impairment. *Hum. Mutat*. 2014; 35: 814-818.
- Azaiez H., Booth K.T., Bu F., Huygen P., Shibata S.B., Shearer A.E., Kolbe D., Meyer N., Black-Ziegelbein E.A., Smith R.J.H. TBC1D24 mutation causes autosomal-dominant nonsyndromic hearing loss. *Hum. Mutat*. 2014; 35: 819-823.
- Zara F., Gennaro E., Stabile M., Carbone I., Malacarne M., Majello L., Santangelo R., Antonio de Falco F., Bricarelli F.D. Mapping of a locus for a familial autosomal recessive idiopathic myoclonic epilepsy of infancy to chromosome 16p13. *Am. J. Hum. Genet*. 2000; 66: 1552-1557.
- Ali R.A., Rehman A.U., Khan S.N., Husnain T., Riazuddin S., Friedman T.B., Ahmed Z.M., Riazuddin S. DFNB86, a novel autosomal recessive non-syndromic deafness locus on chromosome 16p13.3. (Letter) *Clin. Genet*. 2012; 81: 498-500.
- Rehman A.U., Santos-Cortez R.L.P., Morell R.J., Drummond M.C., Ito T., Lee K., Khan A.A., Basra M.A.R., Wasif N., Ayub M., Ali R.A., Raza S.I., University of Washington Center for Mendelian Genomics, Nickerson D.A., Shendure J., Bamshad M., Riazuddin S., Billington N., Khan S.N., Friedman P.L., Griffith A.J., Ahmad W., Riazuddin S., Leal S.M., Friedman T.B. Mutations in TBC1D24, a gene associated with epilepsy, also cause nonsyndromic deafness DFNB86. *Am. J. Hum. Genet*. 2014; 94: 144-152.
- Luthy K., Mei D., Fischer B., De Fusco M., Swerts J., Paesmans J., Parrini E., Lubarr N., Meijer I.A., Mackenzie K.M., Lee W.-T., Cittaro D., Aridon P., Schoovaerts N., Versees W., Verstreken P., Casari G., Guerrini R. TBC1D24-TLDC-related epilepsy exercise-induced dystonia: rescue by antioxidants in a disease model. *Brain*. 2019; 142: 2319-2335.
- Vatta M., Tennison M.B., Aylsworth A.S., Turcott C.M., Guerra M.P., Eng C.M., Yang Y. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012 Jun; 27 (6): 811-4. <https://doi.org/10.1177/0883073811435246>.
- Холин А.А., Заваденко Н.Н., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д., Папикян А.С., Заваденко А.Н., Ильина Е.С. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа: особенности клинико-электроэнцефалографической эволюции и специфика терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (2): 164-174. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174>.
- Mudigoudar B., Weatherspoon S., Wheless J.W. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May; 23 (2): 167-79. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2016.06.003>.

References:

- Engel J.R. International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Nabbout R., Dulac O. Epilepsy. Genetics of early-onset epilepsy with encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jan 31; 8 (3): 129-30. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.12>.
- Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.D., Dadali E.L. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016; 116 (9): 67-73 (in Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169267-73>.
- OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 1, 2019. [Electronic resource] URL: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Accessed: 25.11.2019.
- Duru N., Iseri S.A.U., Selcuk N., Tolun A. Early-onset progressive myoclonic epilepsy with dystonia mapping to 16pter-p13.3. *J. Neurogenet*. 2010; 24: 207-215.
- Milh M., Falace A., Villeneuve N., Vanni N., Cacciagli P., Assereto S., Nabbout R., Benfenati F., Zara F., Chabrol B., Villard L., Fassio A. Novel compound heterozygous mutations in TBC1D24 cause familial malignant migrating partial seizures of infancy. *Hum. Mutat*. 2013; 34: 869-872.
- Campeau P.M., Kasperaviciute D., Lu J.T., Burrage L.C., Kim C., Hori M., Powell B.R., Stewart F., Felix T.M., van den Ende J., Wisniewska M., Kayserili H., Rump P., Nampoothiri S., Aftimos S., Mey A., Nair L.D., Begleiter M.L., De Bie I., Meenakshi G., Murray M.L., Repetto G.M., Golabi M., Blair E., Male A., Giuliano F., Kariminejad A., Newman W.G., Bhaskar S.S., Dickerson J.E., Kerr B., Banka S., Giltay J.C., Wiczorek D., Tostevin A., Wisniewska J., Cheung S.W., Hennekam R.C., Gibbs R.A., Lee B.H., Sisodiya S.M. The genetic basis of DOORS syndrome: an exome-sequencing study. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 44-58.
- Hirosawa M., Nagase T., Ishikawa K., Kikuno R., Nomura N., Ohara O. Characterization of cDNA clones selected by the GeneMark analysis from size-fractionated cDNA libraries from human brain. *DNA Res*. 1999; 6: 329-336.
- Falace A., Filipello F., La Padula V., Vanni N., Madia F., De Pietri Tonelli D., de Falco F.A., Striano P., Dagna Bricarelli F., Minetti C., Benfenati F., Fassio A., Zara F. TBC1D24, an ARF6-interacting protein, is mutated in familial infantile myoclonic epilepsy. *Am. J. Hum. Genet*. 2010; 87: 365-370.
- Corbett M.A., Bahlo M., Jolly L., Afawi Z., Gardner A.E., Oliver K.L., Tan S., Coffey A., Mulley J.C., Dibbens L.M., Simri W., Shalata A., Kivity S., Jackson G.D., Berkovic S.F., Geck J. A focal epilepsy and intellectual disability syndrome is due to a mutation in TBC1D24. *Am. J. Hum. Genet*. 2010; 87: 371-375.
- Güven A., Tolun A. TBC1D24 truncating mutation resulting in severe neurodegeneration. *J. Med. Genet*. 2013; 50: 199-202.
- Uytterhoeven V., Kuenen S., Kaspruwicz J., Miskiewicz K., Verstreken P. Loss of Skywalker reveals synaptic endosomes as sorting stations for synaptic vesicle proteins. *Cell*. 2011; 145: 117-132.
- Zhang L., Hu L., Chai Y., Pang X., Yang T., Wu H. A dominant mutation in the stereocilia-expressing gene TBC1D24 is a probable cause for nonsyndromic hearing impairment. *Hum. Mutat*. 2014; 35: 814-818.
- Azaiez H., Booth K.T., Bu F., Huygen P., Shibata S.B., Shearer A.E., Kolbe D., Meyer N., Black-Ziegelbein E.A., Smith R.J.H. TBC1D24 mutation causes autosomal-dominant nonsyndromic hearing loss. *Hum. Mutat*. 2014; 35: 819-823.
- Zara F., Gennaro E., Stabile M., Carbone I., Malacarne M., Majello L., Santangelo R., Antonio de Falco F., Bricarelli F.D. Mapping of a locus for a familial autosomal recessive idiopathic myoclonic epilepsy of infancy to chromosome 16p13. *Am. J. Hum. Genet*. 2000; 66: 1552-1557.
- Ali R.A., Rehman A.U., Khan S.N., Husnain T., Riazuddin S., Friedman T.B., Ahmed Z.M., Riazuddin S. DFNB86, a novel autosomal recessive non-syndromic deafness locus on chromosome 16p13.3. (Letter) *Clin. Genet*. 2012; 81: 498-500.
- Rehman A.U., Santos-Cortez R.L.P., Morell R.J., Drummond M.C., Ito T., Lee K., Khan A.A., Basra M.A.R., Wasif N., Ayub M., Ali R.A., Raza S.I., University of Washington Center for Mendelian Genomics, Nickerson D.A., Shendure J., Bamshad M., Riazuddin S., Billington N., Khan S.N., Friedman P.L., Griffith A.J., Ahmad W., Riazuddin S., Leal S.M., Friedman T.B. Mutations in TBC1D24, a gene associated with epilepsy, also cause nonsyndromic deafness DFNB86. *Am. J. Hum. Genet*. 2014; 94: 144-152.
- Luthy K., Mei D., Fischer B., De Fusco M., Swerts J., Paesmans J., Parrini E., Lubarr N., Meijer I.A., Mackenzie K.M., Lee W.-T., Cittaro D., Aridon P., Schoovaerts N., Versees W., Verstreken P., Casari G., Guerrini R. TBC1D24-TLDC-related epilepsy exercise-induced dystonia: rescue by antioxidants in a disease model. *Brain*. 2019; 142: 2319-2335.
- Vatta M., Tennison M.B., Aylsworth A.S., Turcott C.M., Guerra M.P., Eng C.M., Yang Y. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012 Jun; 27 (6): 811-4. <https://doi.org/10.1177/0883073811435246>.
- Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kolpakchi L.M., Fedonyuk I.D., Papikyan A.S., Zavadenko A.N., Ilina E.S. Early infantile epileptic encephalopathy type 4: clinical, neurophysiological and therapeutic aspects. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2):164-174. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174>.
- Mudigoudar B., Weatherspoon S., Wheless J.W. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May; 23 (2): 167-79. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.06.003>.

Сведения об авторах:

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>. E-mail: DrKholin@mail.ru.

Федонюк Инесса Дмитриевна – врач-невролог отделения психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>.

Довельман Олег Петрович – врач-невролог Городского противосудорожного кабинета на базе ГБУЗ «Детская городская поликлиника» г. Новороссийска. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4343-359X>.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; PИНЦ Author ID: 86405; Scopus Author ID: 7004071775.

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-лабораторный генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>.

Холина Елена Алексеевна – лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-9768>.

Хондкарян Гарегин Шаенович – профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-5913>.

Ильина Елена Степановна – к.м.н., заведующая отделением психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>.

About the authors:

Alexey A. Kholin – MD, PhD, Professor at the Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>. E-mail: DrKholin@mail.ru.

Inessa D. Fedonyuk – MD, PhD, Neurologist at the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>.

Oleg P. Dovelman – MD, PhD, Neurologist at the Novorossiysk Children's Out-patient Center. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4343-359X>.

Nikolay N. Zavadenko – MD, PhD, Professor & Head, Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>.

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Researcher, Genetic Division, Department of Science; Geneticist, St. Luka's Clinical Research Center for Children; Associate professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov National Research Medical University. ORCID ID: 0000-0001-9101-5213.

Elena A. Kholina – Laboratory Assistant at the Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-9768>.

Gareguin Sh. Khondkaryan – MD, PhD, Professor at the Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-5913>.

Elena S. Il'ina – MD, PhD, Head of the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>.