

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №1

www.epilepsia.su

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.

Идиопатические и симптоматические формы генетической эпилепсии

Малов А.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Петропавловская, д. 26, Пермь 614990, Россия)

Для контактов: Малов Александр Германович, e-mail: malovag1959@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В новой классификации эпилепсий, предложенной Международной противэпилептической лигой в 2017 г., рекомендовано относить идиопатические эпилепсии к генетическим, а сам термин «идиопатический» признан устаревшим. В связи с этим появилась тенденция называть формы эпилепсии, ранее обозначавшиеся как идиопатические, генетическими. Однако идиопатические эпилепсии являются только частью генетических. Другими группами, обусловленными данной этиологией, являются моногенные эпилепсии (например, синдром Драве) и симптоматические эпилепсии при иных генетически детерминированных синдромах (например, при дефиците биотинидазы или нейрональном цероидном липофусцинозе). Различать три группы генетической эпилепсии необходимо не только по причине их разного течения, но и в связи с тем, что при некоторых моногенных формах возможно специфическое лечение. В статье приведены основные критерии различия этих групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Генетическая эпилепсия, идиопатическая эпилепсия, моногенная эпилепсия, генетически детерминированный синдром.

Статья поступила: 05.12.2021 г.; **в доработанном виде:** 09.02.2022 г.; **принята к печати:** 18.03.2022 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Малов А.Г. Идиопатические и симптоматические формы генетической эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (1): 91–95. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.107>.

Idiopathic and symptomatic forms of genetic epilepsy

Malov A.G.

Vagner Perm State Medical University (26 Petropavlovskaya Str., Perm 614990, Russia)

Corresponding author: Aleksandr G. Malov, e-mail: malovag1959@mail.ru

SUMMARY

According to the new classification of the epilepsies proposed in 2017 by The International League Against Epilepsy, idiopathic epilepsies are recommended to refer to genetic epilepsy, suggesting to consider the term “idiopathic” as outdated. In connection with this, a tendency arose to refer forms of epilepsy previously called “idiopathic” as genetic epilepsy. However, idiopathic epilepsy constitutes just a part among genetic epilepsies. The other groups resulting from this etiology are monogenic epilepsies (e.g., Dravet syndrome) as well as symptomatic epilepsies due to other genetically determined syndromes (e.g., biotinidase deficiency or neuronal ceroid lipofuscinosis). The distinction between the three groups comprising genetic epilepsy is important not only due to difference in related etiology and course, but also because specific treatment in some monogenic forms might be possible. Here, the major criteria for distinguishing between such epilepsy groups are presented.

KEYWORDS

Genetic epilepsy, idiopathic epilepsy, monogenic epilepsy, genetically determined syndrome.

Received: 05.12.2021; **in the revised form:** 09.02.2022; **accepted:** 18.03.2022**Conflict of interests**

The author declares no conflict of interest regarding this publication.

For citationMalov A.G. Idiopathic and symptomatic forms of genetic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (1): 91–95 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.107>.**ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION**

В новой классификации эпилепсий, предложенной Международной противозепилептической лигой (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) в 2017 г. [1, 2], рекомендовано относить идиопатические эпилепсии к генетическим, а сам термин «идиопатический» признан устаревшим. Это привело к тому, что многие неврологи и даже эпилептологи стали называть формы эпилепсии, ранее обозначавшиеся как идиопатические, – генетическими. Но это не совсем верно. Идиопатические эпилепсии, классическими представителями которых являются «роландическая» и «абсансная», являются только частью генетических эпилепсий. Другими группами, обусловленными данной этиологией, являются моногенные эпилепсии (например, широко известный синдром Драве) и симптоматические эпилепсии при иных генетически детерминированных синдромах (ГДС). Типичными примерами последних могут служить эпилепсии при дефиците биотинидазы или нейрональном цероидном липофусцинозе.

Различение этих трех групп генетической эпилепсии необходимо не только в связи с их разным течением, но и в связи с тем, что при некоторых моногенных формах возможно специфическое патогенетическое лечение. Особенно актуальна эта проблема сейчас, когда широко обсуждается проект клинических рекомендаций «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [3], в котором также допускается смешение терминов «идиопатический» и «генетический».

**КРИТЕРИИ РАЗЛИЧИЯ ТРЕХ ГРУПП
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ / CRITERIA
FOR DISTINGUISHING BETWEEN THREE
GROUPS OF GENETIC EPILEPSY**

Данную терминологическую неточность можно сравнить с другой, хорошо известной неврологам «опиской», когда одна из групп менингитов обозначалась как «серозные (вирусные)», создавая ложное впечатление, что «все серозные менингиты – вирусные». Конечно, практикующие неврологи знают, что серозные менингиты могут вызываться и другими возбудителями, но для начинающих врачей эта терминологическая путаница может создавать диагностические

проблемы. Так и в данном случае применение обобщенного термина «генетическая эпилепсия» вместо обозначения конкретной группы может приводить к ошибкам в плане обследования, определении прогноза и выборе терапии. В связи с вышеизложенным представляется крайне важным попытаться выделить критерии различия этих трех групп. Основные пункты различий представлены в **таблице 1**.

Как известно, термин «идиопатический» образован от греческих слов *idios* («свой») и *patos* («патология»). Он применяется для обозначения болезней, возникающих как бы «сами по себе», без явной внешней причины. Такие заболевания нередко называют мультифакторными, т.е. болезнями с полигенной наследственной предрасположенностью, реализуемой при действии факторов внешней среды. Идиопатическая эпилепсия также определяется ILAE как заболевание с «предполагаемой наследственной предрасположенностью» (англ. *presumed hereditary predisposition*) [1, 4]. Здесь необходимо сделать два уточнения.

Во-первых, термин «предрасположенность» предполагает наличие, как правило, не моногенного, а полигенного наследования, когда большая или меньшая склонность к развитию заболевания зависит от комбинации различных полиморфизмов или мутаций в разных генах. Во-вторых, внешние факторы, в т.ч. перинатальное поражение головного мозга, всегда вносят свой вклад в реализацию наследственного предрасположения. В качестве примера можно привести клиническое наблюдение, описанное нами ранее [5], в котором у одной из сестер – монозиготных близнецов, имевшей факторы риска перинатального поражения мозга, развилась роландическая эпилепсия, а у другой, без таковых факторов, выявлялись только доброкачественные эпилептиформные паттерны детства на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) сна.

Сложность замены термина «идиопатический» хорошо видна по дискуссии внутри рабочей группы ILAE по разработке классификации. Желание сохранить название «идиопатическая генерализованная эпилепсия» (ИГЭ) было так значительно, что этот термин специально оставили для четырех синдромов эпилепсии: детской абсансной эпилепсии, юношеской абсансной эпилепсии, юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) и эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-

Таблица 1. Критерии различия трех групп генетической эпилепсии

Table 1. Criteria for distinguishing between the three groups of genetic epilepsy

Критерий / Criterion	Идиопатические (мультифакториальные) эпилепсии / Idiopathic (multifactorial) epilepsy	Моногенные эпилепсии / Monogenic epilepsy	Симптоматические эпилепсии при иных ГДС / Symptomatic epilepsies in other GDS
Основной тип наследования / Primary type of inheritance	Полигенный / Polygenic	Моногенный / Monogenic	
Место эпилептического клинико-ЭЭГ-синдромокомплекса / Site of epileptic clinico-EEG syndrome	Моносиндромность: эпилепсия – единственное проявление болезни / A mono-syndrome: epilepsy as a single disease manifestation	Мультисиндромность: эпилепсия – ведущее (но не единственное) проявление болезни у всех больных / Syndrome-based: epilepsy is a lead (but not a single) disease manifestation in all patients	Полисиндромность: эпилепсия – одно из проявлений болезни, возникающее не у всех больных / Syndrome-based: epilepsy is one of disease manifestations found not in all patients
Возраст дебюта / Age of disease onset	Зависит от формы эпилепсии / Related to form of epilepsy	Чаще в младенческом или дошкольном возрасте / More often in infancy or preschool age	
Преобладающая динамика / Prevailing dynamics	Медикаментозная ремиссия / Drug-based remission	Фармакорезистентность с неблагоприятным прогнозом для когнитивного развития, а иногда и для жизни / Drug resistance with unfavorable prognosis for cognitive development or even life	
Основное лечение / Main treatment	АЭП / AEDs	АЭП, диета (кетогенная и др.), иммунотерапия / AEDs, diet (ketogenic etc.), immunotherapy	Возможно специфическое патогенетическое лечение / Specific pathogenetic treatment is possible

Примечание. ГДС – генетически детерминированные синдромы; ЭЭГ – электроэнцефалографический;

АЭП – антиэпилептические препараты.

Note. GDS – genetically determined syndromes; EEG – electroencephalographic; AEDs – antiepileptic drugs.

клоническими припадками [1]. Принципиальным отличием идиопатических форм от других групп генетической эпилепсии является то, что для их подтверждения нет необходимости в молекулярно-генетическом тестировании, т.к. конкретные мутации обычно неизвестны, что подчеркивается даже в статье I.E. Scheffer et al. [1]. Диагноз ставится на основании типичного для каждой формы клинико-ЭЭГ-синдромокомплекса и сбора семейного анамнеза с выявлением родственников со сходными симптомами. Анализ хромосом и секвенирование ДНК проводят только при атипичной картине для исключения симптоматических генетических форм эпилепсии. При лечении идиопатических эпилепсий, как правило, удается добиться медикаментозной ремиссии, хотя терапия антиконвульсантами в некоторых случаях (например, при ЮМЭ) может продолжаться практически всю жизнь.

«ИСТИННЫЕ» ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ / “TRUE” GENETIC FORMS OF EPILEPSY

Переходя к краткой характеристике «истинных» генетических (хромосомных и моногенных) форм эпилепсии, необходимо остановиться на важности их ранней диагностики. Многие родители больных эпилепсией детей, а иногда и врачи, считают, что выявлять генетические причины болезни не имеет смысла, т.к. «все равно помочь нельзя». Аргументы в защиту обязательного проведения специальных исследований при малейшем

подозрении на наследственную патологию можно разделить на три группы: «для ребенка», «для родителей» и «для sibсов». Диагностика конкретного моногенного заболевания важна для больного эпилепсией, поскольку это дает возможность не только выбрать адекватный антиконвульсант, но и в некоторых случаях назначить специфическое патогенетическое лечение (например, биотин при дефиците биотинидазы). Точное выявление причины эпилепсии позволяет родителям отказаться от ненужных обследований, узнать прогноз заболевания и планировать обучение ребенка. Наконец, максимально ранняя диагностика генетических аномалий дает возможность избежать повторного рождения детей с такой же патологией в одной семье, что, к сожалению, встречается у нас нередко.

Для подтверждения «истинной» генетической эпилепсии, в отличие от идиопатических форм, обязательно проведение хромосомного и/или молекулярно-генетического исследования. При хромосомной патологии оптимален хромосомный микроматричный анализ (молекулярное кариотипирование), а при генной – секвенирование экзона: полноэкзонное или по панелям генов, мутации которых могут приводить к эпилепсии. Качественно проведенное полногеномное секвенирование дает возможность выявить причину любых генетических нарушений: как хромосомных, так и генных, включая патологию митохондриальной ДНК.

Моногенные эпилепсии (например, синдром Драве), составляющие вторую группу генетических эпилепсий,

расположены как бы между идиопатическими (мультифакториальными) и симптоматическими формами, т.к. имеют общие черты и с теми и с другими. Чаще их относят к идиопатическим расстройствам, что отражено и в нашей ранее опубликованной работе [6]. Однако, учитывая особенности диагностики и прогноза данной группы, их правильнее называть «псевдоидиопатическими».

Во-первых, моногенные эпилепсии нельзя рассматривать как часть болезней с наследственной предрасположенностью, при которых дополнительные факторы внешней среды являются обязательными. Известно, что при разных мутациях одного и того же гена могут возникать различные заболевания, что обозначается как фенотипическая аллельная гетерогенность. Так, например, спектр проявлений мутаций гена *SCN1A* простирается от семейной гемиплегической мигрени до типичного синдрома Драве. Однако этот фенотипический полиморфизм связан с различной экспрессивностью мутантного гена, обусловленного, прежде всего, типом мутации и влиянием других частей генома, а не внешнесредовыми факторами.

Во-вторых, хотя эпилепсия является ведущим синдромом у всех больных моногенными эпилепсиями, она никогда не бывает единственным проявлением. Всегда наблюдаются коморбидные расстройства, чаще всего когнитивные, которые могут персистировать даже после купирования собственно эпилептического синдрома. Если при идиопатической эпилепсии признаки «слабоумия» могут возникать только в рамках «эпилептической энцефалопатии», то здесь доминирует «энцефалопатия развития», степень выраженности которой зависит от основного генетического заболевания, а не от особенностей течения эпилепсии [1].

Можно сказать, что «истинные» идиопатические эпилепсии обусловлены патологией многих генов (полигенное наследование), но проявляются одним синдромом, а «псевдоидиопатические» (моногенные) связаны с мутацией одного гена, но проявляются многими синдромами. Для течения моногенных эпилепсий достаточно характерна фармакорезистентность. Поэтому при их лечении нередко используют не только «профильные» антиконвульсанты (например, стирепентол при синдроме Драве), но и кетогенную и другие виды диет, а также иммунотерапию с включением глюкокортикоидов и/или внутривенных иммуноглобулинов.

В третью группу генетических эпилепсий входят иные (кроме моногенных эпилепсий) хромосомные и моногенные ГДС, зачастую протекающие с эпилептическим клинко-ЭЭГ-синдромокомплексом. Эпилепсия при них выступает только одним из многих синдромов, чаще всего неведущим и возникающим не у всех больных. Поэтому термин «симптоматическая эпилепсия» в этом случае вполне оправдан, хотя иногда и считается устаревшим. Представляется логичным разделить все ГДС, протекающие с эпилепсией, на три группы в соответствии с местом «поломки» генетического материала, как уже предлагалось ранее [6]. Симптомати-

ческая эпилепсия может быть обусловлена патологией хромосом, ядерных или митохондриальных генов. Среди ГДС, связанных с мутацией ядерных генов, можно выделить три подгруппы: аномалии головного мозга, включающие как моногенные врожденные пороки развития, так и факоматозы, «именные» синдромы (например, синдром Ретта) и наследственные болезни обмена (НБО). Следует отметить, что Л.О. Бадалян называл наследственно-дегенеративными все генные заболевания, протекающие с поражением нервной системы [7]. Сейчас в группу «наследственных нейродегенеративных заболеваний», протекающих с эпилепсией, включают, как правило, различные виды НБО, такие как лейкодистрофии, нейрональный цероидный липофусциноз и т.д. Поэтому в выделении самостоятельной группы «системных дегенераций нервной системы с эпилепсией» нет необходимости.

Среди синдромов, характерных для иных ГДС, значимое место занимают данные параклинических методов исследования, позволяющие подтвердить их структурный или метаболический генез. В классификации 2017 г. [1] указано, что генетическая эпилепсия может быть одновременно структурной (например, при туберозном склерозе) или метаболической (например, при дефиците GluT1). Это важное отличие третьей группы от первых двух, т.к. для них изменения на магнитно-резонансной томограмме головного мозга или в биохимических анализах в дебюте заболевания не характерны.

Для третьей группы, как и для второй, характерно фармакорезистентное к антиконвульсантам течение с неблагоприятным прогнозом для когнитивного развития, а иногда и для жизни. В терапии эпилепсий при ГДС, особенно при НБО, необходимо учитывать несколько моментов. Во-первых, широко назначаемые вальпроаты противопоказаны при многих НБО, в частности при дефиците биотинидазы и митохондриальных заболеваниях. Во-вторых, кетогенная диета может быть терапией выбора при ряде ГДС, в частности при дефиците GluT1. Но главное, что при некоторых ГДС, список которых постоянно увеличивается, возможно специфическое патогенетическое лечение, дающее возможность не назначать или отменить антиэпилептические препараты без угрозы рецидива припадков. Классическими примерами такой терапии является пожизненный прием пиридоксина (витамина В6) при пиридоксинзависимой эпилепсии [8] или биотина (витамина В7) при дефиците биотинидазы [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, четкое разделение генетических форм эпилепсии на три группы дает возможность использовать дифференцированный подход к наблюдению и лечению таких пациентов, а также формировать конкретные рекомендации по последующему деторождению для их родителей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Scheffer I.E., Berkovich S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
2. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противозепептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6–25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
3. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf> (дата обращения 24.11.2021).
4. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985; 26 (3): 268–78.
5. Малов А.Г. Роландическая эпилепсия и роландические комплексы у монозиготных близнецов. *Неврологический журнал*. 2002; 7 (2): 25–7.
6. Малов А.Г. Предложения по оптимизации диагностики наследственных форм эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 31–4. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.031-034>.
7. Бадалян Л.О. Детская неврология: учебное пособие. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2019: 608 с.
8. Karnebeek C.D., Tiebout S.A., Niermeijer J., et al. Pyridoxine-dependent epilepsy: an expanding clinical spectrum. *Pediatr Neurol*. 2016; 59: 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013>.
9. Малов А.Г., Васильева Е.С., Серебренникова Э.Б. Критерии ранней диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом биотинидазы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (4): 66–9. <https://doi.org/10.17116/JNEVR020161164166-69>.

REFERENCES:

1. Scheffer I.E., Berkovich S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
2. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (1): 6–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
3. Epilepsy and epileptic status in adults and children. Clinical guidelines. 2021. Available at: <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf> (accessed 24.11.2021).
4. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985; 26 (3): 268–78.
5. Malov A.G. Rolandic epilepsy and rolandic complexes in monozygotic twins. *The Neurological Journal*. 2002; 7 (2): 25–7 (in Russ.).
6. Malov A.G. The optimized methods for diagnosis of hereditary forms of epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (4): 31–4 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.031-034>.
7. Badalyan L.O. Pediatric neurology: study guide. 5th ed. Moscow: MED-press-inform; 2019: 608 pp. (in Russ.).
8. Karnebeek C.D., Tiebout S.A., Niermeijer J., et al. Pyridoxine-dependent epilepsy: an expanding clinical spectrum. *Pediatr Neurol*. 2016; 59: 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013>.
9. Malov A.G., Vasil'eva E.S., Serebrennikova E.B. The criteria of early detection of biotinidase deficiency-based epilepsy. *S.S. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (4): 66–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/JNEVR020161164166-69>.

Сведения об авторе

Малов Александр Германович – д.м.н., доцент кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>; РИНЦ SPIN-код: 5679-2600. E-mail: malovag1959@mail.ru.

About the author

Aleksandr G. Malov – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University (Perm, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>; RSCI SPIN-code: 5679-2600. E-mail: malovag1959@mail.ru.