

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №2

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://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-4u.ru



Клинический случай дистального артрогрипоза в сочетании с эпилепсией вследствие несбалансированной транслокации

Кожанова Т.В.¹, Жилина С.С.¹, Мещерякова Т.И.¹,
Прокопьева Н.П.¹, Притыко А.Г.¹, Заваденко Н.Н.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)

² 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)

Для контактов: Кожанова Татьяна Викторовна, e-mail: vkozhanov@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с врожденными контрактурами нижних и верхних конечностей, лица, судорогами, лицевыми дисморфиями, двигательными нарушениями и задержкой психомоторного развития. Мутаций, ассоциированных с синдромом Фримена–Шелдона и другими формами дистальных артрогрипозов, не обнаружено. При проведении хромосомного микроматричного анализа выявлена терминальная дупликация участка длинного плеча хромосомы 9 и терминальная микроделеция участка короткого плеча хромосомы 20 – 46,XX,arr[hg38]9q33.3q34.3(127016168_138124666)x3,20p13(259113_1003183)x1 в статусе *de novo*. Данный клинический случай демонстрирует возможность и тактику использования инновационных молекулярно-цитогенетических технологий в поиске генетических причин заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Дистальный артрогрипоз, синдром Фримена–Шелдона, молекулярное кариотипирование.

Статья поступила: 03.02.2022 г.; в доработанном виде: 27.05.2022 г.; принята к печати: 29.06.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Прокопьева Н.П., Притыко А.Г., Заваденко Н.Н. Клинический случай дистального артрогрипоза в сочетании с эпилепсией вследствие несбалансированной транслокации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (2): 214–220. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.112>.

Clinical case of distal arthrogryposis in combination with epilepsy due to an unbalanced translocation

Kozhanova T.V.¹, Zhilina S.S.¹, Meshcheryakova T.I.¹, Prokopyeva N.P.¹, Prityko A.G.¹, Zavadenko N.N.²

¹ Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (38 Aviators Str., Moscow 119620, Russia)

² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Tatiana V. Kozhanova, e-mail: vkozhanov@bk.ru

SUMMARY

The clinical case of a patient with congenital contractures of the lower and upper limbs, face, seizures, facial dysmorphias, motor disorders and psychomotor development delay is presented. The proband with Freeman–Sheldon syndrome had no mutations in genes associated with distal arthrogryposis. Chromosomal microarray analysis revealed terminal duplication of the long arm of chromosome 9 and terminal microdeletions of the short arm of chromosome 20 – 46,XX,arr[hg38]9q33.3q34.3 (127016168_138124666) x3,20p13 (259113_1003183)x1 in the *de novo* status. This clinical observation demonstrates an opportunity of using innovative molecular cytogenetic technologies in the search for disease-related genetic causes in the absence of mutations detected by whole exome sequencing.

KEYWORDS

Distal arthrogryposis, Freeman–Sheldon syndrome, molecular karyotyping.

Received: 03.02.2022; **in the revised form:** 27.05.2022; **accepted:** 29.06.2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the article.

For citation

Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I., Prokopyeva N.P., Prityko A.G., Zavadenko N.N. Clinical case of distal arthrogryposis in combination with epilepsy due to an unbalanced translocation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (2): 214–220 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.112>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хромосомные аномалии являются одной из причин, которые приводят к множественным врожденным порокам развития, задержке общего развития, судорогам и интеллектуальному дефициту. В последнее десятилетие отмечено увеличение количества публикаций, в которых показана значимая роль хромосомных перестроек в неврологической патологии. Это обусловлено, в первую очередь, активным внедрением современных генетических диагностических тестов – молекулярного кариотипирования и полногеномного секвенирования [1].

Артрогрипоз – тяжелое врожденное заболевание опорно-двигательного аппарата, которое характеризуется врожденными контрактурами двух и более суставов, гипотрофией или атрофией мышц. Дистальный артрогрипоз (ДА) – это группа заболеваний, в основе которых лежит преимущественное поражение кистей и стоп в сочетании с патологией лицевого скелета или без нее [1]. Выделяют три наиболее распространенные формы ДА: ДА1 (MIM 108120), ДА2А (синдром Фримена–Шелдона, MIM 193700) и ДА2В (синдром Шелдона–Холла, MIM 601680). К развитию ДА1 и ДА2В приводят варианты нуклеотидной последовательности в генах *TRPM2*, *TNNT3*, *TNNI2* и *MYH3*, тогда как причиной ДА2А являются мутации в гене *MYH3* [2]. Более того, мутации в гене *MYH3* обнаруживаются более чем у 90% пациен-

тов, соответствующих диагностическим критериям ДА2А [2].

Синдром Фримена–Шелдона (дистальный артрогрипоз, тип 2А, краниокарпотарзальная дисплазия; MIM 193700) впервые был описан Е.А. Freeman и J.H. Sheldon в 1938 г. [3]. Характерны ульнарная девиация кистей, камптодактилия и маскообразное лицо с гипомимией и ограничением подвижности нижней челюсти, малый размер ротовой полости (микростомия) и специфическая ямочка над подбородком в форме буквы Н или У. Это и послужило основой для исторического названия синдрома – «синдром свистящего лица» [4, 5]. Кроме того, симптомы синдрома Фримена–Шелдона включают полуптоз, косоглазие, низко посаженные ушные раковины, сужение и отеки наружного слухового прохода, постепенную потерю слуха, сколиоз и трудности при ходьбе. Гастроэзофагеальный рефлюкс у части пациентов наблюдался в младенчестве, но обычно исчезал с возрастом. Язык уменьшен в размере. Ограничение подвижности мягкого неба приводит к носовому оттенку голоса (ринолалия). Эпидемиологические данные о распространенности синдрома Фримена–Шелдона отсутствуют. На настоящий момент в научной литературе описано не менее 100 случаев [5].

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с врожденными контрактурами нижних и верхних конечностей, лица, судорогами, синдромом двигательных нарушений и задержкой психомоторного развития.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CASE REPORT

Пробанд, девочка 2007 г.р. (14 лет), наблюдалась в 2020 г. в психоневрологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ с диагнозом: G80.4 Синдром двигательных нарушений, гипотонически-астатическая форма, уровень II по GMFCS¹. G96.8 Краниокарпотарзальная дисплазия (дистальный артрогрипоз 2-го типа, синдром Фримена–Шелдона). I49.8 Синусовая тахикардия умеренная на фоне основного заболевания. Q21.8 Открытое овальное окно, гемодинамически незначимое. J39.8 Синехии полости носа справа. Искривление перегородки носа. Вазомоторный ринит. M21.5 Плосковальгусная деформация стоп, состояние после операции. Нарушение осанки кифотическое. G40.2 Эпилепсия симптоматическая с вторично-генерализованными приступами, клиническая ремиссия.

Инструментальные и лабораторные методы / Instrumental and laboratory methods

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг выполнен на аппарате NicoletOne (Natus Medical Inc., США) со следующими параметрами: биполярный монтаж, фильтр низких частот 0,5 Гц, высоких – 70 Гц. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили на аппарате Toshiba 1.5 Tesla (Toshiba, Япония).

Геномная ДНК выделена методом лизиса клеток с последующей очисткой на стекловолоконных фильтрах. Применяли реактивы QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Нидерланды). Затем ДНК использована для приготовления геномных библиотек для массового параллельного секвенирования с помощью набора для подготовки библиотек NEBNext Ultra II (New England BioLabs, Великобритания). Из полученных библиотек методом гибридизации были отобраны только те участки ДНК, которые соответствуют экзонам генов и сайтам сплайсинга, с использованием системы SureSelect AllExon V7 (Agilent, США). Далее определяли их нуклеотидную последовательность на секвенаторе HiSeq 1500 с помощью реактивов HiSeq Rapid SBS Kit v2 (Illumina, США).

Полученные чтения были картированы на кодирующие районы генома человека. Суммарная длина откартированных на экзом чтений составила 5,16 млрд нуклеотидов. Медианное покрытие экзома – 79x. Далее проводили поиск однонуклеотидных полиморфизмов и малых (до 50 нуклеотидов) инсерций и делеций.

Этические аспекты / Ethical aspects

От родителей ребенка было получено информированное письменное согласие на медицинское вмешательство, проведение генетического исследования, хранение образца биологического материала ребенка в биобанке ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной

медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ и использование результатов исследования в научных публикациях.

Анамнез жизни / Anamnesis vitae

Ребенок от первой физиологической беременности и первых родов. Девочка родилась с весом 2500 г и ростом 49 см, оценка по шкале Апгар 7 из 8 баллов.

Анамнез заболевания / Medical history

При раннем развитии ребенка отмечалась задержка: сидит с 7 мес, начала ходить с 3 лет 3 мес, речь – единичные слова. При рождении у пробанда выявлены множественные стигмы дизэмбриогенеза: дисплазия ушных раковин, микрогения, низкое небо, арахнодактилия. Ребенок консультирован профессором Е.Л. Дадали, установлен диагноз: синдром Фримена–Шелдона.

Результаты ранее проведенных генетических исследований: при цитогенетическом исследовании установлен нормальный женский кариотип – 46,XX, при тандемной масс-спектрометрии не получено данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления.

В 1 г 8 мес отмечен однократный судорожный приступ. В июле 2012 г. – черепно-мозговая травма, внутримозговая гематома (проводилась искусственная вентиляция легких). В 2016 г. появились приступы с потерей сознания. Клинически отмечались при пробуждении ото сна открывание глаз с поворотом головы и глаз влево, напряжение левых конечностей, диффузные клонии.

При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) иктально зарегистрирована эпиактивность в правой затылочной области с диффузным распространением. В терапию введен противосудорожный препарат левитирацетам, на фоне приема которого наблюдалась ремиссия в течение 4 лет. В связи с этим антиэпилептические препараты были отменены.

В мае 2020 г. отмечен рецидив приступов с частотой 1 раз в месяц. На ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность в правой затылочной области. Назначены вальпроевая кислота и окскарбазепин, далее вальпроевая кислота отменена в связи с развитием тромбоцитопении. В настоящее время ребенок принимает окскарбазепин в дозе 200 мг/сут.

В возрасте 11 лет девочка находилась на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России с диагнозом: эквинорусно-приведенная деформация правой стопы, варусно-приведенная деформация левой стопы, разгибательная контрактура левого голеностопного сустава. Ребенку было проведено оперативное лечение: пластическая операция на костях обеих стоп, апоневротомия икроножных мышц, медиальный релиз-капсулотомия таранного ладьевидного сустава, двусторонний геми-

¹ GMFCS (англ. Gross Motor Function Classification System) – система классификации больших моторных функций.

трансфер передней большеберцовой мышцы на кубовидную кость, гипсовая иммобилизация обеих нижних конечностей.

Ребенок наблюдается кардиологом в связи с дилатацией корня аорты. По поводу эпилепсии в течение последнего года находится в медикаментозной ремиссии, повторных судорог не наблюдалось.

Результаты инструментальных исследований / Instrumental examinations results

При проведении ЭЭГ выявлена эпилептиформная активность в правой затылочной области. По результатам МРТ патологии головного мозга не выявлено.

Фенотипические особенности / Phenotypic features

Возраст 14 лет. Осмысленный контакт затруднен. Речи нет. Навыки самообслуживания частично привиты. Знает алфавит. Пишет печатными буквами. Считает в пределах десяти. Узкое лицо. Большие оттопыренные диспластичные ушные раковины. Высокий лоб. Гипотелоризм. Узкий нос с заостренным кончиком. Микростомия. Гипоплазия подбородка. Аномальный прикус, кариозные зубы. Мышечная масса развита слабо. Нарушение осанки. Ограничение подвижности во всех крупных

и мелких суставах. Ульнарная девиация кистей. Камптодактилия. Пальцы тонкие, конусовидные. Стопы маленькие. Послеоперационные шрамы. Ограничение подвижности в голеностопном суставе. Укорочение и аномальный рост 4-го пальца стопы. Походка атактико-гемипаретическая с отсутствием физиологических синкинезий (рис. 1, 2). Множественные экхимозы. В настоящее время девочка учится в коррекционной школе.

Предварительный диагноз и рекомендации / Preliminary diagnosis and recommendations

Предварительный диагноз: краниокарпотарзальная дисплазия (синдром Фримена–Шелдона). В связи с фенотипическими особенностями ребенка и задержкой психомоторного развития рекомендовано проведение полноэкзомного секвенирования, учитывая генетическую гетерогенность синдрома Фримена–Шелдона.

Генетические исследования / Genetic research

У пробанда проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями нервной системы, синдромальными формами множественных пороков развития, артрогрипозом, наследственными заболеваниями скелетно-мышечной системы и соединительной ткани. В результате генетического исследования кодирующих последовательностей и сайтов сплайсинга генома не выявлено мутаций, имеющих известную или ожидаемую связь с клиническими проявлениями и фенотипом пациентки.

Дальнейший поиск причины заболевания был направлен на исключение микроперестроек на хромосомах. Проведено молекулярное кариотипирование. У девочки установлен следующий кариотип (в соответствии с ISCN 2016): 46,XX,arr[hg38]9q33.3q34.3(127016168_138124666)x3,20p13(259113_1003183)x1. Выявлены:

- дупликация локуса длинного плеча (q) хромосомы 9 (9q33.3-q34.3) размером 11 108 499 пар нуклеотидов;
- микроделеция локуса короткого плеча (p) хромосомы 20 (20p13) размером 744 071 пар нуклеотидов.

Учитывая сочетание терминальной дупликации длинного плеча хромосомы 9 и терминальной микроделеции



Рисунок 1.
Внешний вид девочки в возрасте 14 лет (фото предоставлено родителями)

Figure 1.
The girl's appearance at the age of 14 (the picture has been provided by the parents)

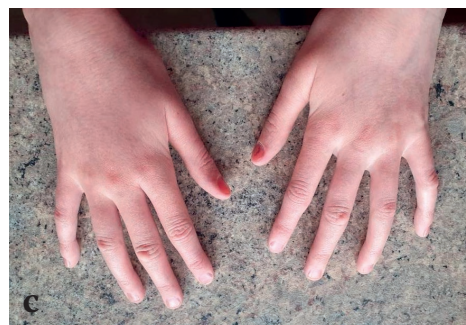


Рисунок 2. Контрактуры нижних (a, b) и верхних (c) конечностей у девочки в возрасте 14 лет (фото предоставлены родителями)

Figure 2. Contractures of the girl's lower (a, b) and upper (c) limbs at the age of 14 (the pictures have been provided by the parents)

короткого плеча хромосомы 20 у ребенка с высокой вероятностью имеется несбалансированная транслокация между указанными хромосомами. При анализе происхождения выявленного хромосомного дисбаланса методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (англ. fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с субтеломерными зондами на хромосомы 9 и 20 установлено, что родители не являются носителями выявленных перестроек.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Многие хромосомные аномалии (вариации числа копий – англ. copy number variation, CNV) связаны с пороками развития центральной нервной системы и другими неврологическими расстройствами, приводящими к умственной отсталости и судорогам. Из вариаций последовательности, встречающихся в геноме человека, CNV являются наиболее распространенными событиями. Как было установлено, они захватывают 18% генома и вносят непосредственный вклад в изменения экспрессии генов за счет изменения дозы генов [6]. CNV представляют собой повторяющиеся участки генома, варьирующиеся между особями в популяции, с размером от одной тысячи до нескольких миллионов пар оснований. К настоящему времени уже идентифицировано множество геномных «горячих точек», связанных с патогенезом эпилепсии, включая 1q21.1, 1p36, 4p-, 15q11.2, 15q13.3, 15q11–q13, 16p11.2 и 16p13.11, 17p13.3, 18q-, кольцевую хромосому 20, 22q11 [6, 7]. Н.С. Mefford et al. показали, что редкие и потенциально патогенные CNV присутствовали почти у 10% пациентов с эпилепсией [8].

Таким образом, CNV, вероятно, являются важными факторами генетической предрасположенности, участвующими в патогенезе эпилепсии. Существует несколько методов с высокой разрешающей способностью для обнаружения CNV, основанных на выявлении количественной разницы в содержании ДНК, – например, хромосомный микроматричный анализ и полногеномное секвенирование [9]. Более того, разработаны технологии для изучения аномалий числа копий с использованием уровней экспрессии мРНК [10, 11].

В настоящей статье представлен клинический случай синдрома Фримена–Шелдона у девочки в отсутствие выявленной мутации в гене *MYH3* и наличием несбалансированной транслокации между хромосомами 9 и 20 – 46,XX,t(9;20)(q33.3;q34.3;p13). У наблюдаемого пробанда с дистальным артрогрипозом, эпилепсией, задержкой физического и психомоторного развития выявленная хромосомная перестройка является уникальным случаем с учетом точек разрыва, формирующих сегменты хромосом.

При постановке диагноза врожденного артрогрипоза учитываются специфическая клиническая картина заболевания (множественные контрактуры суставов), результаты электрофизиологических исследований (электромиография, электронейрография), заключение невролога, врача-генетика, данные генетических исследований при исключении других системных заболеваний скелета [1]. Согласно классификации выделяют сле-

дующие типы артрогрипоза: генерализованный, с поражением нижних конечностей, верхних конечностей и дистальный артрогрипоз. При генерализованном типе артрогрипоза в тяжелых случаях в патологический процесс вовлекаются плечевые, локтевые, лучезапястные, тазобедренные и коленные суставы, наблюдается выраженная деформация кистей и стоп, а также лицевого скелета. При дистальном типе преимущественно отмечается деформация кистей и стоп, которая в ряде случаев сочетается с поражением крупных суставов конечностей, а также с аномалиями лица и черепа [1].

Синдром Фримена–Шелдона – редкий морфологически четко выраженный генетический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования (MIM 193700). Отличительное лицо – появление микростомии, микрогlossии, короткий нос, длинный желобок, Н-образная ямка на подбородке и западающие глаза. Костные аномалии, сколиоз, аномалии рук и контрактуры суставов в сочетании с характерными фациями [12]. Интеллект обычно в норме, хотя в некоторых случаях были описаны интеллектуальные нарушения разной степени выраженности [13, 14].

В марте 2006 г. D.A. Stevenson et al. [4] опубликовали диагностические критерии ДА2А. R.M. Antley et al. [15] также установили определенные диагностические критерии для синдрома Фримена–Шелдона. Однако необходимо отметить, что не у всех детей с артрогрипозом диагностируется этот синдром. Точно так же у пациентов с подтвержденным синдромом Фримена–Шелдона может отсутствовать артрогрипоз. P.B. Toydemir et al. [16] описали единственный до настоящего времени в литературе случай у ребенка с фенотипом свистящего лица без аномалий конечностей.

Причиной развития синдрома Фримена–Шелдона являются мутации в гене *MYH3*. Ген *MYH3* экспрессирует белок, называемый «тяжелая цепь миозина эмбриональных скелетных мышц 3» [2]. Миозин и другой белок (актин) являются основными компонентами мышечных волокон и важны для сокращения мышц. Тяжелая цепь миозина эмбриональных скелетных мышц 3 – это часть белкового комплекса миозина, который функционирует внутриутробно и важен для нормального развития мышц [2]. В ряде наблюдений у пациентов с фенотипическими признаками синдрома Фримена–Шелдона отсутствуют мутации в гене *MYH3*. В таких случаях, принимая во внимание характерные пороки развития, необходимо исключать хромосомный дисбаланс.

Клинические проявления хромосомных заболеваний во многом зависят от специфики и размера хромосомного локуса, который участвует в перестройке [17]. В настоящее время с целью диагностики хромосомных заболеваний применяется классическое кариотипирование с дифференциальным окрашиванием хромосом. Размер хромосомного дисбаланса, который позволяет определить данная методика, составляет не более 10 Мб. Современные высокоразрешающие молекулярно-цитогенетические методы исследования (FISH), сравнительная геномная гибридизация на ДНК-биочипах (англ. array comparative genomic hybridization, array-CGH) и хромо-

сомный микроматричный анализ используются для определения субмикроскопических аномалий [17, 18].

Хромосомный микроматричный анализ является основным методом диагностики генетической причины множественных врожденных пороков развития и позволяет выявлять микроделеционные и микродупликационные перестройки [18]. Случаи одновременного наличия в кариотипе двух хромосомных перестроек единичны и имеют, как правило, уникальные клинические проявления, как и в представленном нами клиническом случае синдрома Фримена–Шелдона с выявленной терминальной дупликацией участка длинного плеча хромосомы 9 и терминальной микроделацией участка короткого плеча хромосомы 20.

Пациенты с установленным синдромом Фримена–Шелдона должны получить раннюю консультацию черепно-лицевого хирурга и хирурга-ортопеда для дальнейшей коррекции черепно-лицевых аномалий и пороков конечностей с целью улучшения их функции или эстетики [5]. Оперативные меры следует проводить осторожно, избегая радикальных вмешательств и учитывая особенности измененной физиологии мышц, характерной для синдрома Фримена–Шелдона [5].

Пациенты с синдромом Фримена–Шелдона также имеют повышенный риск развития тяжелой реакции на некоторые лекарственные препараты, такие как мышечные релаксанты и анестетики, используемые во время операции. Самой тяжелой такой реакцией является так называемая злокачественная гипертермия. Ранее развитие злокачественной гипертермии и ригидности мышц после анестезии было описано у трех детей с синдромом Фримена–Шелдона.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Zlotolow D.A. Arthrogryposis. In: Abzug J.M., Kozin S.H., Neiduski R. (Eds.) *Pediatric hand therapy*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 133–146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53091-0.00010-5>.
2. Kimber E., Tajsharghi H., Kroksmark A.K., et al. Distal arthrogryposis: clinical and genetic findings. *Acta Paediatr.* 2012; 101 (8): 877–87. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02708.x>.
3. Freeman E.A., Sheldon J.H. Cranio-carpo-tarsal dystrophy. *Arch Dis Child.* 1938; 13 (75): 277–83. <https://doi.org/10.1136/adc.13.75.277>.
4. Stevenson D.A., Carey J.C., Palumbos J., et al. Clinical characteristics and natural history of Freeman–Sheldon syndrome. *Pediatrics.* 2006; 117 (3): 754–62. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1219>.
5. Gurjar V., Parushetti A., Gurjar M. Freeman–Sheldon syndrome presenting with microstomia: a case report and literature review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013; 12 (4): 395–9. <https://doi.org/10.1007/s12663-012-0392-4>.
6. Perry G.H., Ben-Dor A., Tsalenko A., et al. The fine-scale and complex architecture of human copy-number variation. *Am J Hum Genet.* 2008; 82 (3): 685–95. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.010>.
7. Wang D., Li X., Jia S., et al. Copy number variants associated with epilepsy from gene expression microarrays. *J Clin Neurosci.* 2015; 22 (12): 1907–10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.033>.
8. Mefford H.C., Muhle H., Ostertag P., et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet.* 2010; 6 (5): e1000962. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000962>.
9. Li W., Olivier M. Current analysis platforms and methods for detecting copy number variation. *Physiol Genomics.* 2013; 45 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2012>.
10. Ben-David U., Mayshar Y., Benvenisty N. Virtual karyotyping of pluripotent stem cells on the basis of their global gene expression profiles. *Nat Protoc.* 2013; 8 (5): 989–97. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.051>.
11. Bollen S., Leddin M., Andrade-Navarro M.A., Mah N. CAFE: an R package for the detection of gross chromosomal abnormalities from gene expression microarray data. *Bioinformatics.* 2014; 30 (10): 1484–5. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu028>.
12. James W., Elston D., Treat J., et al. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019: 992 pp.
13. OMIM 193700. Arthrogryposis, distal, type 2A; DA2A. URL: <https://omim.org/entry/193700> (дата обращения 30.03.2022).
14. Stevenson D.A., Carey J.C., Palumbos J., et al. Clinical characteristics and natural history of Freeman–Sheldon syndrome. *Pediatrics.* 2006; 117 (3): 754–62. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1219>.
15. Antley R.M., Uga N., Burzynski N.J., et al. Diagnostic criteria for the whistling face syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975; 11 (5): 161–8.
16. Toydemir P.B., Toydemir R., Bökesoy I. Whistling face phenotype without limb abnormalities. *Am J Med Genet.* 1999; 86 (1): 86–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990903\)86:1<86::aid-ajmg17>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990903)86:1<86::aid-ajmg17>3.0.co;2-9).
17. Shaffer L.G., Lupski J.R. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet.* 2000; 34: 297–329. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.34.1.297>.
18. Batzir N.A., Shohat M., Maya I. Chromosomal microarray analysis (CMA) a clinical diagnostic tool in the prenatal and postnatal settings. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015; 13 (1): 448–54.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Эпилептические синдромы часто наблюдаются при хромосомных заболеваниях. При некоторых клиническая картина и изменения на ЭЭГ кажутся довольно типичными, в других случаях проявления неспецифические и не связаны строго с хромосомным дисбалансом. Очень часто приступы возникают в неонатальном периоде или в младенческом возрасте. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы четко очертить клинические признаки эпилептических синдромов и понять механизмы судорог, связанных с хромосомными аномалиями.

Синдром Фримена–Шелдона в большинстве случаев ассоциирован с гетерозиготными мутациями в гене *МУНЗ*. Данная генетическая аномалия характеризуется сочетанием дистального артрогрипоза с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития, и ее необходимо дифференцировать с другими генетическими вариантами артрогрипозов. В случае выявления у пробанда характерных специфических фенотипических особенностей генетическое исследование необходимо начинать с поиска мутаций в гене *МУНЗ* и других генах, ассоциированных с развитием артрогрипоза. При отсутствии мутаций в генах, ассоциированных с развитием множественного артрогрипоза, необходимо продолжить поиск генетической причины с использованием технологии хромосомного микроматричного анализа (молекулярное кариотипирование).

Представленный клинический случай показывает возможность использования современных молекулярно-цитогенетических исследований при поиске генетических причин заболевания в случае отсутствия мутаций.

REFERENCES:

1. Zlotolow D.A. Arthrogryposis. In: Abzug J.M., Kozin S.H., Neiduski R. (Eds.) *Pediatric hand therapy*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 133–146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53091-0.00010-5>.
2. Kimber E., Tajsharghi H., Kroksmark A.K., et al. Distal arthrogryposis: clinical and genetic findings. *Acta Paediatr.* 2012; 101 (8): 877–87. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02708.x>.
3. Freeman E.A., Sheldon J.H. Cranio-carpo-tarsal dystrophy. *Arch Dis Child.* 1938; 13 (75): 277–83. <https://doi.org/10.1136/adc.13.75.277>.
4. Stevenson D.A., Carey J.C., Palumbos J., et al. Clinical characteristics and natural history of Freeman–Sheldon syndrome. *Pediatrics.* 2006; 117 (3): 754–62. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1219>.
5. Gurjar V., Parushetti A., Gurjar M. Freeman–Sheldon syndrome presenting with microstomia: a case report and literature review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013; 12 (4): 395–9. <https://doi.org/10.1007/s12663-012-0392-4>.
6. Perry G.H., Ben-Dor A., Tsalenko A., et al. The fine-scale and complex architecture of human copy-number variation. *Am J Hum Genet.* 2008; 82 (3): 685–95. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.010>.
7. Wang D., Li X., Jia S., et al. Copy number variants associated with epilepsy from gene expression microarrays. *J Clin Neurosci.* 2015; 22 (12): 1907–10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.033>.
8. Mefford H.C., Muhle H., Ostertag P., et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet.* 2010; 6 (5): e1000962. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000962>.
9. Li W., Olivier M. Current analysis platforms and methods for detecting copy number variation. *Physiol Genomics.* 2013; 45 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2012>.
10. Ben-David U., Mayshar Y., Benvenisty N. Virtual karyotyping of pluripotent stem cells on the basis of their global gene expression profiles. *Nat Protoc.* 2013; 8 (5): 989–97. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.051>.
11. Bollen S., Leddin M., Andrade-Navarro M.A., Mah N. CAFE: an R package for the detection of gross chromosomal abnormalities from gene expression microarray data. *Bioinformatics.* 2014; 30 (10): 1484–5. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu028>.
12. James W., Elston D., Treat J., et al. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019: 992 pp.
13. OMIM 193700. Arthrogryposis, distal, type 2A; DA2A. Available at: <https://omim.org/entry/193700> (accessed 30.03.2022).
14. Stevenson D.A., Carey J.C., Palumbos J., et al. Clinical characteristics and natural history of Freeman–Sheldon syndrome. *Pediatrics.* 2006; 117 (3): 754–62. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1219>.
15. Antley R.M., Uga N., Burzynski N.J., et al. Diagnostic criteria for the whistling face syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975; 11 (5): 161–8.
16. Toydemir P.B., Toydemir R., Bökesoy I. Whistling face phenotype without limb abnormalities. *Am J Med Genet.* 1999; 86 (1): 86–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990903\)86:1<86::aid-ajmg17>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990903)86:1<86::aid-ajmg17>3.0.co;2-9).
17. Shaffer L.G., Lupski J.R. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet.* 2000; 34: 297–329. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.34.1.297>.
18. Batzir N.A., Shohat M., Maya I. Chromosomal microarray analysis (CMA) a clinical diagnostic tool in the prenatal and postnatal settings. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015; 13 (1): 448–54.

Сведения об авторах

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач – лабораторный генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>; РИНЦ SPIN-код: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; РИНЦ SPIN-код: 6153-7926.

Мещерякова Татьяна Ивановна – к.м.н., ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>; РИНЦ SPIN-код: 9429-0318.

Прокопьева Наталья Павловна – заведующая психоневрологическим отделением № 2 ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия).

Притыко Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор, академик Российской академии естественных наук, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8899-4107>; РИНЦ SPIN-код: 5045-6357.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; РИНЦ SPIN-код: 5944-7629.

About the authors

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Laboratory Geneticist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>; RSCI SPIN-code: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Svetlana S. Zhilina – MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Geneticist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; RSCI SPIN-code: 6153-7926.

Tatyana I. Meshcheryakova – MD, PhD, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Geneticist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>; RSCI SPIN-code: 9429-0318.

Natalya P. Prokopyeva – MD, Head of Neuropsychiatric Department No. 2, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia).

Andrey G. Prityko – Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Director, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8899-4107>; RSCI SPIN-code: 5045-6357.

Nikolay N. Zavadenko – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Badalyan Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Department of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; RSCI SPIN-code: 5944-7629.