

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №1

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-1.ru.

Клинический случай редкого синдрома Хельсмуртел-Ван дер Аа у пациентки с эпилепсией, задержкой развития, интеллектуальным дефицитом и расстройством аутистического спектра

Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.¹, Лукьянова Е.Г.¹,
Осипова К.В.¹, Айвазян С.О.¹, Притыко А.Г.^{1,2}

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

² Федеральное государственное бюджетное 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

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу комплексных дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, приводящих к социальной дезадаптации. Представляем редкое клиническое наблюдение пациентки с задержкой психомоторного и речевого развития, специфическими лицевыми дисморфиями, нарушением поведения и выявленной мутацией в гене ADNP. При проведении таргетного экзомного секвенирования выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене ADNP (p.Ala1017fs). Мутации в гене ADNP в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с синдромом Хельсмуртел-Ван дер Аа (Helsmoortel-van der Aa syndrome; OMIM:#615873). Мутации в гене ADNP могут быть генетической причиной РАС у 0,17% пациентов. При интерпретации данных секвенирования нового поколения (англ. – next generation sequencing, NGS) у пациентов с эпилептической энцефалопатией, РАС и характерным фенотипом целесообразно учитывать, что ген ADNP относится к ключевым генам эмбрионального нейроразвития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, активность-зависимый нейропротекторный белок, секвенирование нового поколения, NGS, таргетное экзомное секвенирование, расстройства аутистического спектра, РАС, синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа.

Статья поступила: 31.12.2019 г.; в доработанном виде: 14.03.2020 г.; принята к печати: 20.03.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Лукьянова Е.Г., Осипова К.В., Айвазян С.О., Притыко А.Г. Клинический случай редкого синдрома Хельсмуртел-Ван дер Аа у пациентки с эпилепсией, задержкой развития, интеллектуальным дефицитом и расстройством аутистического спектра. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1): 59-66. DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.59-66.

Helsmoortel-van der Aa syndrome syndrome in a patient with epilepsy, developmental delay, intellectual disability, and autism spectrum disorder

Kozhanova T.V.^{1,2}, Zhilina S.S.^{1,2}, Mescheryakova T.I.¹, Luk`yanova E.G.¹, Osipova K.V.¹, Ayvazyan S.O.¹, Prityko A.G.^{1,2}

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children (38, Aviatorov str., Moscow 119620, Russia)

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

Corresponding author: Kozhanova Tatyana Viktorovna, e-mail: vkozhanov@bk.ru

SUMMARY

Autism spectrum disorders (ASDs) are a group of complex disintegrative disorders of mental development, characterized by a lack of ability to social interaction, communication, stereotyped behavior, leading to social maladaptation. We present a rare clinical case of a delay in psychomotor and speech development, specific facial dysmorphism, impaired behavior, and a detected mutation in the ADNP gene. When conducting targeted exomic sequencing, we revealed a previously undescribed variant of the nucleotide sequence in the ADNP gene (p.Ala1017fs). Mutations in the ADNP gene in a heterozygous state were described for patients with Helsmoortel-van der Aa syndrome (OMIM: # 615873). Mutations in the ADNP gene are the genetic cause of ASD in 0.17% of cases. When interpreting the data of new generation sequencing (NGS) in patients with epileptic encephalopathy, ASD, and characteristic phenotype, it is advisable to take into account that the ADNP gene is one of the key genes responsible for embryonic neurodevelopment.

KEY WORDS

Epilepsy, epileptic encephalopathy, activity-dependent neuroprotective protein, new generation sequencing, NGS, targeted exomic sequencing, autism spectrum disorders, ASD, Helsmoortel-van der Aa syndrome.

Received: 31.12.2019; **in the revised form:** 14.03.2020; **accepted:** 20.03.2020.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Lukyanova E.G., Osipova K.V., Ayvazyan S.O., Prityko A.G. Helsmoortel-van der Aa syndrome syndrome in a patient with epilepsy, developmental delay, intellectual disability and autism spectrum disorder. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (1): 59-66 (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.59-66.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Расстройства аутистического спектра (РАС), согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РАС, опубликованным в России в 2015 г., представляют собой группу комплексных дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, приводящих к социальной дезадаптации [1]. Проявления РАС у пациентов включают в себя различной степени выраженности нарушения речи вплоть до ее отсутствия; психического развития от умственной отсталости до нормального интеллекта; эпилепсию, малые аномалии развития.

В настоящее время РАС рассматривается как генетически детерминированное нейropsychическое за-

болевание, обусловленное хромосомными перестройками или мутациями в генах, которые ассоциированы с нарушением развития мозга и его пластичностью [2]. Различные хромосомные аномалии обнаруживаются в 7-8% случаев аутизма [3].

Проведенные исследования поиска числа копий генов и однонуклеотидных вариантов у пациентов с аутизмом выявили от 200 до 1000 генов [4]. В исследовании, выполненном I. Iossifov и соавт., при секвенировании экзонов членов семей, имеющих одного больного ребенка, страдающего РАС, и здорового, показано, что частота выявления мутаций в генах, ассоциированных с РАС, составила 43% [5].

Синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа (англ. — Helsmoortel-Van der Aa syndrome, HVDAS) (OMIM #615873), который так же известен как «аутосомно-

доминантная умственная отсталость, тип 28», характеризуется черепно-лицевыми дисморфиями и нарушением поведения, в том числе умственной отсталостью (VO) и PAC [6]. Молекулярная основа данного синдрома была установлена относительно недавно и связана с мутациями в гене *ADNP* (OMIM #611386), кодирующем одноименный активность-зависимый нейропротекторный белок (англ. – activity-dependent neuroprotective protein, ADNP) – транскрипционный фактор, необходимый для развития головного мозга. При проведении молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (англ. – next generation sequencing, NGS) у когорты больных с PAC были выявлены патогенные мутации в гене *ADNP*, оказывающие повреждающее действие на белок.

По состоянию на конец 2019 г. в доступной для анализа научной литературе описано менее 100 случаев синдрома Хельсмуртел-Ван дер Аа (в России не описано ни одного случая). При этом у всех пациентов наблюдались характерные черты лица и сопутствующий когнитивный дефицит [7-14].

В настоящей статье впервые в России представляется клинический случай наблюдения пациента психоневрологического отделения с криптогенной генерализованной эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития, нарушением поведения с выявленной мутацией в гене *ADNP*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

В психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы с возраста 2 года 1 мес. по настоящее время наблюдается девочка Х. с диагнозом «эпилепсия криптогенная генерализованная, задержка психомоторного и речевого развития».

Данные анамнеза

Ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей (первая беременность – медикаментозный аборт). Роды первые, в срок, самостоятельные. Масса при рождении – 4350 г, длина – 53 см. По шкале Апгар – 8/9 баллов.

Дебют заболевания отмечен в 3 мес. эпилептическими приступами по типу тонических спазмов, заведения взора вверх со вскидыванием рук и регрессом психомоторного развития. Терапия вальпроатом (25 мг/кг/сут.) и окскарбазепином (10 мг/кг) без эффекта. В терапию добавлен ламотриджин (5 мг/кг/сут.), с последующим регрессом приступов (возраст – 2 года). При оценке неврологического статуса в возрасте 2 лет выявлена гипомимия, полуоткрытый рот, кратковременная фиксация взгляда в глаза, функция черепных нервов без разницы сторон, диффузная мышечная гипотония, гипермобильность в суставах, походка атактико-паретическая с недостаточно развитыми физиологическими синкинезиями.

Речи нет. Девочка гиперактивна, раздражительна. Осмысленный контакт затруднен. Действует по собственной мотивации. Жестовый диалог формируется медленно, навыков самообслуживания и опрятности нет.

Инструментальные методы обследования

Видео-ЭЭГ-мониторинг

Видео-ЭЭГ-мониторинг продолжительностью 6 ч с записью дневного сна в возрасте 2 лет 1 мес: регулярная эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных (300–600 мкВ) комплексов острая-медленная волна, пик-медленная волна, регистрирующихся мультирегионально, биокципитально с диффузным распространением, а также в виде генерализованных разрядов. На большинстве эпох формирует картину модифицированной гипсаритмии. В состоянии сна по сравнению с бодрствованием индекс представленности эпилептиформной активности уменьшается. В течение видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрировано 2 приступа по типу тонических спазмов в бодрствовании. Иктальный паттерн не поддается описанию ввиду обильных двигательных-аппаратных артефактов. Однократно во сне также зарегистрирован тонический спазм, сопровождавшийся низкоамплитудной полиспайковой активностью с заднепроекционным акцентом. Также отмечено два эпизода, не имеющих эпилептического характера: первый – миоклонус сна, второй – спонтанная двигательная активность.

МРТ головного мозга

Участков патологического изменения МР-сигнала от суб- и супратенториальных структур не выявлено. Рисунок коры больших полушарий правильный, демаркация мозгового вещества на серое и белое удовлетворительная. Смещения срединных структур нет. Желудочковая система не расширена. Перивентрикулярных изменений нет. Водопровод мозга проходима. Субарахноидальные пространства не изменены. Прицельное исследование гиппокампов патологии не выявляет. Припухлость мягких тканей в области лба, вероятно, обусловлена посттравматическими изменениями. Заключение: патологии головного мозга не выявлено.

Медикаментозная терапия

Принимает ламотриджин (25 мг по 1,5 таблетки 2 раза в день из расчета 5 мг/кг/сут.) и вальпроевую кислоту (250 мг 2 раза в день из расчета 30 мг/кг/сут.). Достигнута медикаментозная ремиссия по приступам в возрасте 3 лет.

Генетические исследования

Консультация генетика в возрасте 2 лет: у пациентки осмысленный контакт затруднен, гиперактивна, поведение полевое, фон настроения чаще повышен, действует по собственной мотивации, речи нет,



2 года



3 года



4 года

Рисунок 1. Внешний вид девочки X. с синдромом Хельсмуртел-Ван дер Аа в возрасте 2, 3 и 4 лет. (Фотографии публикуются с письменного разрешения родителей ребенка).

Figure 1. Appearance of girl X. with Helsmurtel-van der Aa syndrome at the age of 2, 3, and 4 years. (Photos are published with the written permission of the child's parents).

формируется жестовый диалог, навыков самообслуживания и опрятности нет, гипотония. Фенотипические особенности: клиновидный рост волос на лбу, низкий рост волос в области висков, выступающие надбровья, нависающие веки, короткие глазные щели, эпикант, миндалевидный удлиненный разрез глаз, короткий широкий нос, вздернутый кончик носа, утолщенные ноздри, короткий фильтр, вздернутая верхняя губа, опущенные книзу углы рта, пухлые губы и щеки, утолщенные ушные раковины, пухлые кисти с удлиненными конусовидными пальцами (рис. 1).

Ребенку в возрасте 2 лет проведено таргетное экзомное секвенирование панели генов «Наследственные эпилепсии» (генетическая лаборатория ГБУЗ «НПЦ специальной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы» совместно с лабораторией ООО «Геномед»; секвенатор NextSeq 500, Illumina, США). Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *ADNP* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания начиная с 1017-го кодона (p.Ala1017fs). Мутации в гене *ADNP* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с синдромом Хельсмуртел-Ван дер Аа (Helsmoortel-van der Aa syndrome; OMIM:# 615873). Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,0008216%. Так как выявленный вариант нарушает синтез полноразмерного белка, его следует рассценивать как вероятно патогенный вариант, который может иметь отношение к фенотипу пациента. От родителей не получено информированного согласия для подтверждения выявленного варианта у пробанда и исследования его происхождения. В семье есть один здоровый ребенок.

При повторном осмотре врачом-генетиком больной в возрасте 5 лет: рост – 116 см, масса тела – 21 кг, речи нет, игры примитивные, стереотипии. Макросомия. Фон настроения повышен. Не гневлива. Нет протестных реакций на требования. Появились элементы подражания. Пытается коммуницировать с младшим sibсом. Действует по собственной



Рисунок 2. Внешний вид той же больной в возрасте 5 лет. (Фотография публикуется с письменного разрешения родителей ребенка).

Figure 2. Appearance of the same patient at the age of 5 years. (The photo is published with the written permission of the child's parents).

мотивации. Простые команды выполняет после многократного повтора и показа. Гиперактивна. Навыков опрятности и самообслуживания нет. Не слушает сказки. Не рассматривает картинки. Мотивации к обучению нет (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Учитывая фенотипические особенности пробанда, проведено таргетное экзомное секвенирование панели генов, ассоциированных с эпилептической энцефалопатией методом NGS. Выявлен ранее не описанный, патогенный, нарушающий синтез полноразмерного белка вариант нуклеотидной последовательности в гене *ADNP*.

C. Helsmoortel и соавт. показали, что изменения в гене *ADNP* (OMIM # 611386) являются причиной особой формы синдромального интеллектуального дефицита с аутистическими чертами и поражением глаз, названного синдромом Хельсмуртел-Ван дер Аа [6]. Данный синдром включает общую задержку развития, нарушение поведения и сна, гипотонию, судороги, патологию зрения, врожденные пороки сердца, дисморфические черты лица (выпуклый лоб с высокой передней линией волос, блефарофимоз, пальпебральный птоз, гипертелоризм, плоский кон-

Таблица 1. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с мутациями в гене ADNP.

Table 1. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with mutations in the ADNP gene.

Фенотип	Pascolini G. и соавт., 1 [12]	Pascolini G. и соавт., 2 [12]	Helsmoortel C. и соавт., 3 [6]	Helsmoortel C. и соавт., 4 [6]	Helsmoortel C. и соавт., 5 [6]	Pescosolido M. и соавт. [10]	Krajewska- Walasek M. и соавт. [7]	Takeuchi T. и соавт. [18]	Пациент X.
Задержка развития	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аутизм	+	н/д	+	+	+	+	н/д	н/д	+
Гипотония	+	+	+	+	-	+	-	н/д	+
Судороги	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Церебральная мальформация	н/д	+	+	+	-	-	-	-	-
Краниосиностоз	-	-	-	-	н/д	-	+	+	-
Лицевые аномалии	+	+	+	+	н/д	+	+	+	+
Блефарофимоз	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Эпикант	+	-	-	-	н/д	-	+	+	+
Птоз	+	+	+	+	н/д	-	+	+	+
Гипертелоризм	+	-	-	-	н/д	-	+	-	+
Широкая спинка носа	+	-	+	-	н/д	-	+	+	+
Маленький рот	+	+	-	+	н/д	+	+	-	+
Расщелина неба	-	-	-	-	н/д	-	+	-	-
Аномалии зубов	-	+	-	-	н/д	-	н/д	н/д	-
Проблемы с питанием	-	+	+	-	+	+	н/д	-	+
Пороки сердца	-	+	-	н/д	-	-	+	-	-
Аномалии рук	+	+	+	-	н/д	-	+	+	-
Аномалии мочеполовой системы	+	-	-	н/д	н/д	-	+	-	-
Избыточная масса тела	+	-	-	+	н/д	-	+	-	+
Ген	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP
Мутация	с.2157C>G р.Тyr719X	с.2188C>T р.Arg730X	с.2153_2165delICTTACGAGCAAAAT р.718Glyfs*12	с.2157C>G р.Тyr719X	с.2156_2157insA р.Тyr719X	с.2157C>G р.Тyr719X	с.2188C>T р.Arg730X	с.2157C>G р.Тyr719X	с.3047insT р.Ala1017fs

Примечание: н/д – нет данных.

Note: n/d – no data.

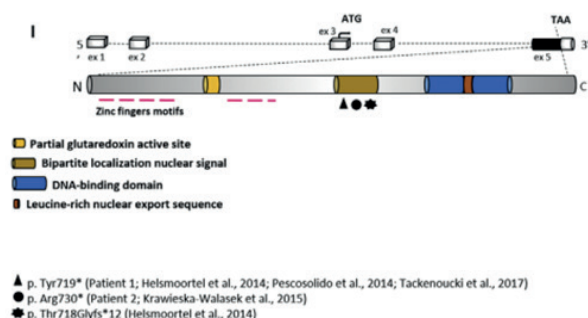


Рисунок 3. Структура гена и белка *ADNP*. Регион локализации ранее описанных патогенных мутаций у пациентов с поражением глаз и задержкой развития [12].

Figure 3. Gene and *ADNP* protein structure. The region of localization of the previously described pathogenic mutations in patients with eye damage and developmental delay [12].

чик носа, широкая переносица, гладкий и длинный фильтр, тонкая верхняя губа и небольшой рот) и аномалии рук.

С. Heijmoortel и соавт. установили, что, по крайней мере, в 0,17% от всех случаев РАС мутации выявляются в гене *ADNP* [6]. *ADNP* является гомеодоменным белком с транскрипционной активностью, который взаимодействует с комплексом BAF (SWI/SNF), модулятор ремоделирования хроматина, специфические изменения которого в субъединице вызывают отчетливую форму синдромального интеллектуального нарушения – синдром Коффин-Сириса (OMIM #135900).

Ген *ADNP* состоит из пяти экзонов, кодирующих белок из 1102-й аминокислоты, содержащий 9 цинковых пальцев, регион, богатый пролином, двусторонний сигнал ядерной локализации, частичный гомеобоксный домен, активный сайт глутаредоксина (GLRX; OMIM # 600443) и богатую лейцином последовательность ядерного экспорта (рис. 3) [12].

Фактор транскрипции также участвует в клеточной секреции и процессах поглощения обнаруженных во внеклеточном пространстве астроцитов, стимулированных вазоактивным кишечным пептидом [15,16]. Кроме того, белок *ADNP* действует как нейротрофический фактор, возможно, с участием ключевого регулятора клеточного апоптоза p53.

ADNP также относится к ключевым генам эмбрионального нейроразвития [17]. Согласно этому была предположена специфическая генотип-фенотипическая корреляция, так как все пациенты с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *ADNP* и аномалией глаз, включая блефарофимоз, имели повреждающие мутации, кластеризованные в одной

и той же специфической области генома, которая является «двусторонним сигналом ядерной локализации» [1,6,10,12,18]. Мутации включали следующие изменения – p.Thr718Glyfs*12, p.Tyr719X и p.Arg730X. Интересно, что и в представленном нами случае у пациентки была найдена нуклеотидная замена, приводящая к нарушению синтеза полнофункционального белка (p.Ala1017fs), и описан фенотип со специфическими лицевыми дисморфиями и задержкой развития. У пациентов с повреждающими мутациями были выраженные аномалии глаз и типичные лицевые дисморфии, связанные с нормальным ростом в возрасте 4 лет (табл. 1).

Авторами предыдущих работ было высказано предположение, что мутации в гене *ADNP* следует учитывать при дифференциальной диагностике синдрома блефарофимоза/УО или Охдо-подобного синдрома, в том числе клинически и генетически гетерогенных состояний, проявляющихся отличительными чертами лица, задержкой развития и мальформациями головного мозга [7,19-21].

Обзор клинических случаев, включая пациентку, представленную в данной статье, и описания в других источниках литературы, дают основания предположить, что синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа следует подозревать у пациентов со специфическими черепно-лицевыми дисморфиями, включая птоз и интеллектуальный дефицит с аутистическими особенностями. Поведенческие нарушения, проявляющиеся во взаимодействии со взрослыми и счастливым отношении к людям, могут также помочь в диагностическом поиске. На самом деле эти особенности не часто наблюдаются при типичной картине РАС, но описаны при синдроме Хельсмуртел-Ван дер Аа. Более того, мутации в гене *ADNP* могут приводить к специфическим фенотипам РАС, но синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа с глазными аномалиями, напоминающими синдром блефарофимоза/УО, связан с мутациями, кластеризующимися в регионе «двусторонний сигнал ядерной локализации» [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Впервые в России представлен клинический случай редкого генетического синдрома Хельсмуртел-Ван дер Аа у пациентки с эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития и специфическими лицевыми дисморфиями, обусловленный мутацией в гене *ADNP*. Мутации в гене *ADNP* могут быть генетической причиной расстройств аутистического спектра у 0,17% пациентов. Целесообразно при интерпретации данных NGS у пациентов с эпилептической энцефалопатией, РАС и характерным фенотипом учитывать, что ген *ADNP* относится к ключевым генам эмбрионального нейроразвития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Autism spectrum disorder: diagnosis, treatment, observation. Clinical recommendations (treatment protocol). FSBI Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky" of the Ministry of Health of Russia; Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Center of Mental Health"; Russian Society of Psychiatrists. 2015. [Electronic resource] URL: https://autism-frc.ru/ckeditor_assets/attachments/578/klin_rek_autizm_simashkova.pdf. Accessed: 13.03.2020 (in Russian).
2. Chaste P., Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):281–92.
3. Liao H.M., Gau S.S., Tsai W.C., Fang J.S., Su Y.C., Chou M.C., Liu S.K., Chou W.J., Wu Y.Y., Chen C.H.. Chromosomal abnormalities in patients with autism spectrum disorders from Taiwan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013; 162B (7): 734–741. DOI: 10.1002/ajmg.b.32153/
4. Berg J.M., Geschwind D.H.. Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biol*. 2012; 13: 247. DOI: 10.1186/gb4034.
5. Iossifov I., O'Roak B.J., Sanders S.J. et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014; 525 (7526): 216–221. DOI: 10.1038/nature13908.
6. Helsmoortel C., Vulto-van Silfhout A.T., Coe BP, et al. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP. *Nat Genet*. 2014; 46: 380e4. DOI: 10.1038/ng.2899.
7. Krajewska-Walasek M., Jurkiewicz D., Piekutowska-Abramczuk D., et al. Additional data on the clinical phenotype of Helsmoortel-Van der Aa syndrome associated with a novel truncating mutation in ADNP gene. *Am J Med Genet A*. 2016; 170: 1647e50. DOI: 10.1002/ajmg.a.37641.
8. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J.A., et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet*. 2014; 46: 1063e71.
9. De Rubels S., He X., Goldberg A.P., et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014; 515: 209e15. DOI: 10.1038/ng.3092.
10. Pescosolido M.F., Schwede M., Johnson Harrison A, et al. Expansion of the clinical phenotype associated with mutations in activity-dependent neuroprotective protein. *J Med Genet*. 2014; 51: 587e9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102444.
11. Vandeweyer G., Helsmoortel C., Van Dijck A., et al. The transcriptional regulator ADNP links the BAF (SWI/SNF) complexes with autism. *Am J Med Genet C*. 2014; 166: 315e26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31413.
12. Pascolini G., Agolini E., Majore S., Novelli A., Grammatico P., Digilio M.C. Helsmoortel-Van der Aa Syndrome as emerging clinical diagnosis in intellectually disabled children with autistic traits and ocular involvement. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May; 22 (3): 552–557. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.01.024
13. Gale M., Titus H., Harman G., Alabduljalil T., Dennis A., Wilson J., Koeller D., Finanger E., Blasco PA, Chiang PW, Karr DJ, Yang P. Longitudinal ophthalmic findings in a child with Helsmoortel-Van der Aa Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018; 10: 244–248. DOI: 10.1016/j.ajoc.2018.03.015.
14. Nikolaou N., Koch-Hogrebe M., Wiczorek D., Roll C., Lemke J., Rostasy K. Two Children with Helsmoortel-Van der Aa Syndrome and a Mutation in the ADNP Gene but Variable Clinical Appearance. *Neuropediatrics*. 2019; 50 (S 02): S1–S55. DOI: 10.1055/s-0039-1698271.
15. Zamositano R., Pinhasov A., Gelber E., et al. Cloning and characterization of the human activity-dependent neuroprotective protein. *J Biol Chem*. 2001; 276: 708e14. DOI: 10.1074/jbc.M007416200.
16. Magen I., Gozes I. Davunetide: peptide therapeutic in neurological disorders. *Curr Med Chem*. 2014; 21: 2591e8. DOI: 10.2174/0929867321666140217124945.
17. Pinhasov A., Mandel S., Torchinsky A., et al. Activity-dependent neuroprotective protein: a novel gene essential for brain formation. *Brain Res Dev Brain Res*. 2003; 144:83e90. DOI: 10.1016/s0165-3806(03)00162-7.
18. Takenouchi T., Miwa T., Sakamoto Y., Sakaguchi Y., Uehara T., Takahashi T., et al. Further evidence that a blepharophimosis syndrome phenotype is associated with a specific class of mutation in the ADNP gene. *Am J Med Genet A*. 2017; 173: 1631e4. DOI: 10.1002/ajmg.a.38126.
19. Verloes A., Bremond-Gignac D., Isidor B., et al. Blepharophimosis-mental retardation (BMR) syndromes: a proposed clinical classification of the so-called Ohdo syndrome, a delineation of two new BMR syndromes, one X-linked and one autosomal recessive. *Am J Med Genet*. 2006; 140: 1285e96. DOI: 10.1002/ajmg.a.31270.
20. Clayton-Smith J., O'Sullivan J., Daly S., et al. Whole-exome-sequencing identifies mutation in histone acetyltransferase gene KAT6B in individuals with the Say-Barber-Biesecker variant of Ohdo syndrome. *Am J Hum Genet*. 2011; 89: 675e81. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.10.008.
21. Vulto-van Silfhout A.T., De Vries BBA, van Bon BWM, et al. Mutations in MED12 cause X-linked Ohdo syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013; 92: 401e6. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.01.007.

Сведения об авторах:

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. E-mail: vkozhanov@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>.

Жилина Светлана Сергеевна – 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» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>.

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» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>.

Лукьянова Екатерина Геннадьевна – врач-невролог, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>.

Осипова Карина Вартановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., научный руководитель группы резистентных форм эпилепсии научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>.

Притыко Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>.

About the authors:

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Researcher of the genetic group of the scientific department, laboratory geneticist, V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children. E-mail: vkozhanov@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>.

Svetlana S. Zhilina – MD, PhD, Leading researcher of the genetic group of the scientific department, geneticist, V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>.

Tatyana I. Meshcheryakova – MD, PhD, Leading researcher of the genetic group of the scientific department, geneticist, V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>.

Ekaterina G. Lukyanova – MD, neurologist, V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>.

Karina V. Osipova – MD, PhD, Head of Psychoneurology Department, V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Sergey O. Ayvazyan – MD, PhD, scientific leader of the group for the study of resistant forms of epilepsy, V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children, Moscow Department of Healthcare. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>.

Andrey G. Prityko – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Director of V.F. Voyno-Yasenetsky Research and Practical Centre for Specialized Medical Treatment for Children. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>.