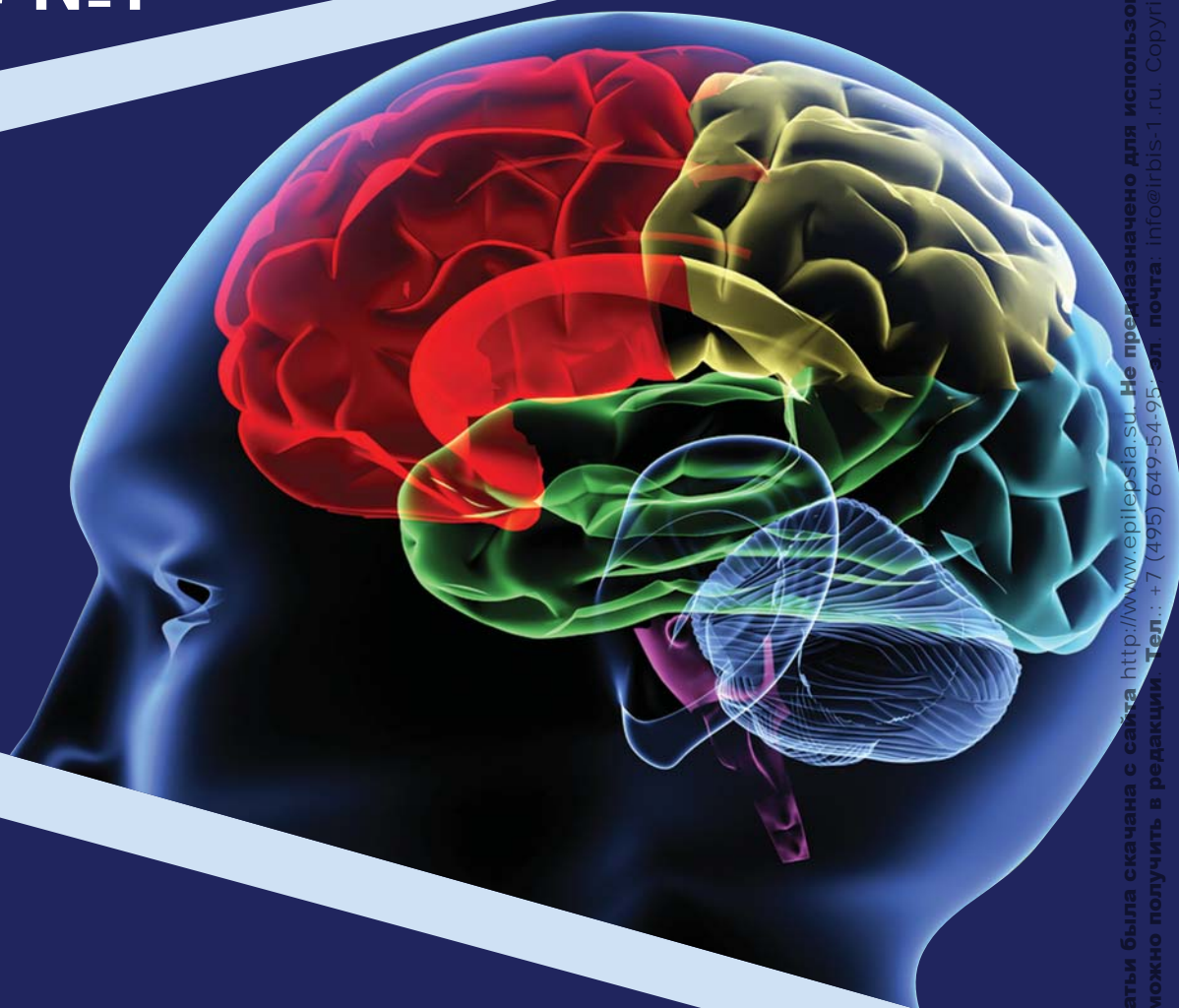


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2015 Том 7 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №1

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

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](mailto:info@irbis-1.ru). Все права охраняются.

## ТЯЖЕЛАЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА, АССОЦИИРОВАННАЯ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ SCN2A

Бахтин И.С.<sup>1</sup>, Белоусова Е.Д.<sup>2</sup>, Шаталов П.А.<sup>2,3</sup>, Айвазян С.О.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», Краснодар

<sup>2</sup> ОСП «НИКИ педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Компания Genotek, Москва

<sup>4</sup> Медицинский центр «Невромед», Москва

### Резюме

Приведено описание клинического случая неклассифицированной эпилептической энцефалопатии раннего детского возраста. Эпилептические приступы начались в возрасте 2,5 мес., имели фокальный характер, сопровождались грубой задержкой психомоторного и речевого развития, оказались резистентны по отношению к антиэпилептической терапии. На межприступной ЭЭГ обнаруживалась модифицированная (синхронизированная) гипсаритмия. Обнаружена мутация в гене SCN2A второй хромосомы в виде инсерции ctg/ctGg в гетерозиготном состоянии. Мутация приводила к сдвигу рамки считывания после 1825 экзона. Мутации в гене SCN2A ранее описывались как причина развития доброкачественных судорог младенчества. Но в последние годы данная мутация стала описываться и как причина развития эпилептических энцефалопатий – синдромов Отахара и Веста, а также неклассифицированных эпилептических энцефалопатий раннего детского возраста. Описание клинического случая добавляет данных в «копилку» знаний о клинических проявлениях, связанных с мутациями гена SCN2A, и показывает, насколько широк спектр эпилепсий, ими вызываемых.

### Ключевые слова

Эпилептическая энцефалопатия раннего детского возраста, ген SCN2A.

Статья поступила: 17.01.2015 г.; в доработанном виде: 21.02.2015 г.; принята к печати: 07.04.2015 г.

### Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Бахтин И.С., Белоусова Е.Д., Шаталов П.А., Айвазян С.О. Тяжелая эпилептическая энцефалопатия раннего детского возраста, ассоциированная с мутацией в гене SCN2A. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 1: 35-40.

### SEVERE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY OF EARLY CHILDHOOD DUE TO SCN2A MUTATION

Bachtin I.S.<sup>1</sup>, Belousova E.D.<sup>2</sup>, Shatalov P.A.<sup>2,3</sup>, Ayvazyan S.O.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of psychoneurology Krasnodar Regional Pediatric Hospital

<sup>2</sup> Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> Genotek inc., Moscow

<sup>4</sup> Medical Center “Nevromed, Moscow

### Summary

SCN2A mutations are traditionally described in benign infantile seizures. We are describing rather rare case of epileptic encephalopathy associated with insertion of ctg/ctGg in SCN2A. The female child was born at term by normal delivery

after non-complicated pregnancy. Seizures started when she was 3 months old as focal tonic, later on myoclonic seizures developed. They were refractory to all used antiepileptic drugs including valproic acid, topiramate, lamotrigine, ethosuximide and tetracoside. At age of two child is mentally retarded and autistic, unable to walk (because of muscular hypotonia), has no active speech and still has asymmetrical tonic and myoclonic seizures. Unspecific modest brain atrophy was revealed by MRI. Metabolic screening, including urine and serum amino acids, organic acids, lactate, was normal. Our case (alongside with others depicted in literature) confirms that spectrum of phenotypes, associated with mutations in *SCN2A*, is very wide – from benign infantile seizures to severe epileptic encephalopathies leading to mental retardation, motor and speech disorders.

#### Key words

Epileptic encephalopathy, infant, *SCN2A* mutation.

Received: 17.01.2015; in the revised form: 21.02.2015; accepted: 07.04.2015.

#### Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation:** Bachtin I.S, Belousova E.D., Shatalov P.A, Ayvazyan S.O. Severe epileptic encephalopathy of early childhood due to *SCN2A* mutation. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 1: 35-40 (in Russian).

#### Corresponding author

Address: Plosad Pobedi, 1, Krasnodar, 350000, Russia.

E-mail address: bahis@rambler.ru (Bachtin I.S.).

Мутации генов, регулирующих функции натриевых каналов, давно ассоциируются с эпилепсией. Основная роль вольтажзависимых натриевых каналов состоит в инициации и передаче потенциала действия, необходимого для возникновения нейронального возбуждения. Ионный канал представляет собой тетрамер, состоящий из четырех субъединиц, формирующих пору канала. Тринадцать генов кодируют формирование субъединиц натриевого канала, мутации в этих генах выявляются при эпилепсии. Наиболее изучен ген *SCN1A*, который локализован в 2q24 и кодирует  $\alpha 1$ -субъединицу вольтажзависимого натриевого канала, которая контролирует его быструю инактивацию. В настоящее время описано большое количество разных мутаций в гене *SCN1A*, связанных с проявлением эпилепсии, и определены отношения между генотипом и фенотипом. Большинство пациентов с мутациями в гене *SCN1A* имеет фенотип синдрома Драве. Миссенс-мутации в гене ассоциируются с генерализованной эпилепсией – фебрильными судорогами плюс [7].

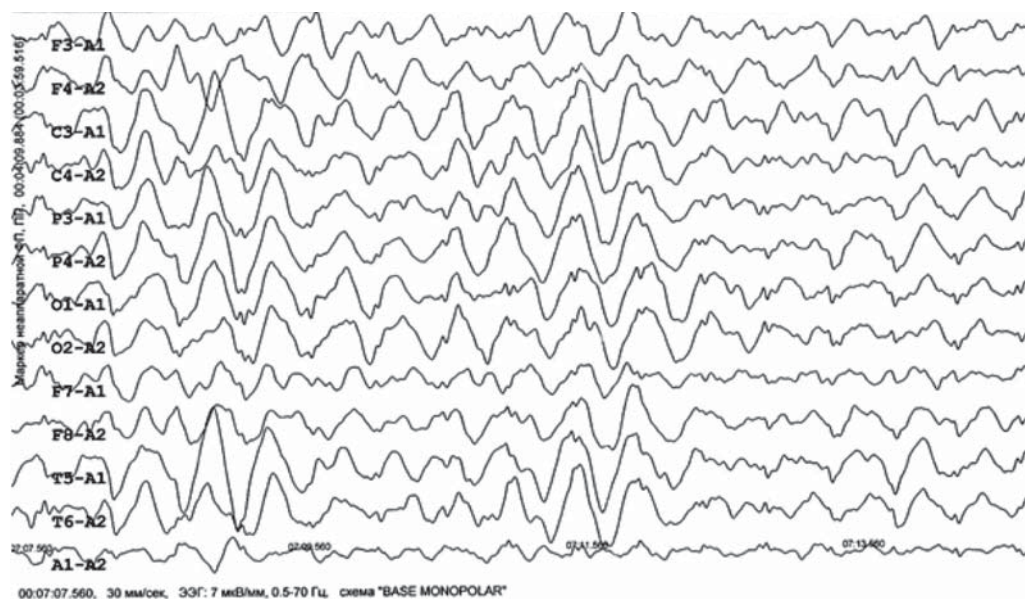
Мутации в гене *SCN2A*, кодирующем  $\alpha 2$ -субъединицу вольтажзависимого натриевого канала, традиционно связываются с доброкачественными семейными эпилепсиями младенчества (наряду с мутациями других генов – *KCNQ2*, *PRRT2*) – [2,9]. Но в последние годы стали описываться и эпилептические энцефалопатии с ранним началом, также вызванные мутациями в гене *SCN2A* [8]. Из-за редкости подобных описаний в зарубежной литературе (см. раздел «дискуссия» данной статьи) и отсутствия подобных описаний в отечественной литературе мы приводим описание клинического случая.

Родители ребенка (девочка, 3 мес.) обратились к неврологу с жалобами на эпилептические приступы. Наследственность по неврологическим заболеваниям не отягощена. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей с легким токсикозом. Роды на 38-й нед. с применением эпидуральной анестезии. Оценка по Апгар – 6/7 баллов, вес – 3050 кг, рост – 49 см. Неонатальный период протекал гладко. После выписки из роддома родители отмечали повышенную возбудимость ребенка.

### Клинический случай

#### Анамнез заболевания

Первые эпилептические приступы появились на фоне видимого благополучия с 2,5 мес. в виде остановки взора, девиации глаз вправо, тонического напряжения всего тела со сгибанием рук; тоническое напряжение иногда было симметричным, иногда асимметричным, после приступа – долгий плач. Длительность приступа – около 30-40 сек. Приступы сразу были частыми – отмечались с частотой до нескольких раз в день. По мере существования приступов у ребенка стала отмечаться задержка психомоторного развития и мышечная гипотония. На рутинной межприступной ЭЭГ на тот момент отмечалась несколько замедленная корковая ритмика, без эпилептиформной активности (см. рис. 1). Нейросонография не выявила структурных изменений головного мозга. Ребенку был назначен вальпроат в суточной дозе 37 мг на 1 кг веса и приступы отсутствовали в течение 4 мес., но позитивных сдвигов в психомоторном развитии не отмечалось. Приступы аналогично-



**Рисунок 1.** Фрагмент межприступной ЭЭГ ребенка К. в возрасте 2,5 мес.

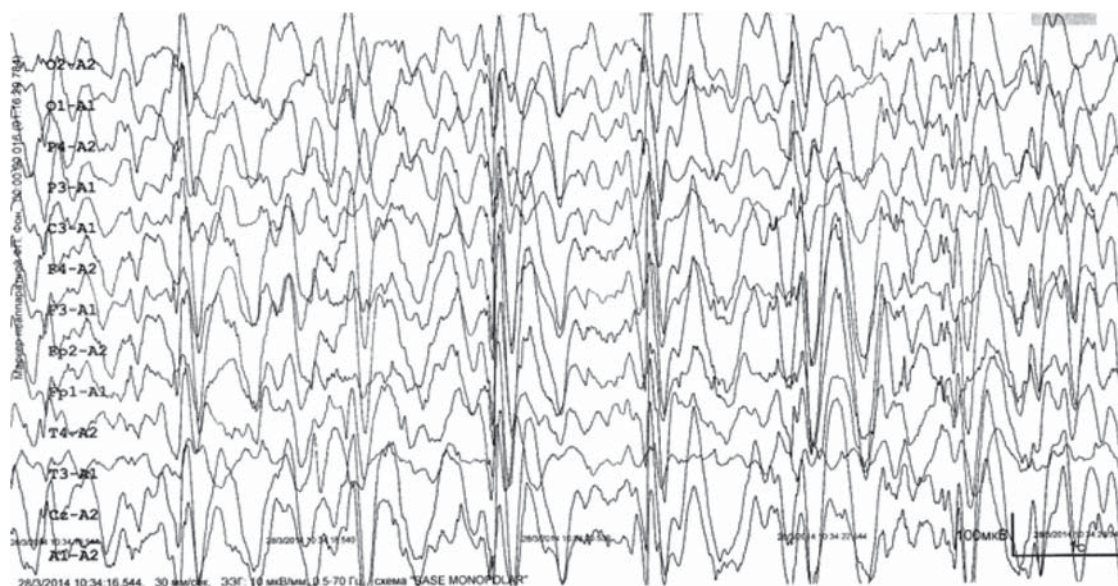
*Замедленная корковая ритмика, отсутствие эпилептиформной активности.*

го характера с частотой 2 раза в день возобновились после перенесенного ОРВИ. На межприступной ЭЭГ сохранялось выраженное замедление в лобно-центральных отделах с периодическими острыми, медленными волнами амплитудой до 130 мкВ. КТ головного мозга выявила расширение наружных ликворных пространств заместительного характера за счет уменьшения объема (вероятно недоразвития) лобных и височных долей. С возраста одного года на межприступной ЭЭГ (повторные исследования), несмотря на отсутствие спазмов, стал регистрироваться паттерн модифицированной (синхронизированной) гипсаритмии (см. рис. 2).

В дальнейшем применялись самые разные схемы терапии – вальпроат+леветирацетам, вальпроат+ламотрид-

жин в максимально переносимых пациентом терапевтических дозах. Использовалась гормональная терапия (преднизолон в суточной дозе 1 мг на 1 кг веса в течение 2 нед.). Но на всех комбинациях препаратов эффективность была только частичной – число приступов сокращалось (максимально до нескольких в месяц); в целом продолжительность относительно «спокойного» периода составляла около месяца. Затем приступы возобновлялись и в возрасте 1,5 года присоединились пароксизмы в виде прерывания деятельности с последующим миоклоническим вздрагиванием.

При последней госпитализации в возрасте 2 лет 2 мес. – состояние ребенка по заболеванию тяжелое. Отмечались приступы с нарушением сознания, остановкой взора, поворотом головы и глаз чаще влево,



**Рисунок 2.** Фрагмент межприступной ЭЭГ ребенка К. в возрасте 11 мес.

*Модифицированная (синхронизированная) гипсаритмия.*

тоническим напряжением рук в виде позы «фехтовальщика», тоническим выпрямлением ног или их стереотипным сгибанием – разгибанием. Длительность приступов – до 1 мин., они наблюдались с частотой 1 раз в 3-4 дня, чаще – во время ночного сна. Кроме того, отмечались приступы серийных вздрагиваний при пробуждении (присоединились к клинической картине позже): остановка взора, резкое вздрагивание всего тела с разведением рук, до десяти за серию. Выраженная моторная задержка: самостоятельно не ходит, не стоит, практически не ползает. Может самостоятельно садиться и становиться на четвереньки, берет руками предметы, но ими не манипулирует. Активная речь отсутствует, обращенную речь не понимает. Недолго может фиксировать взор на лице взрослого, эмоциональный контакт с окружающими отсутствует. В объективном статусе: физическое развитие по возрасту, стигмы дисэмбриогенеза отсутствуют, голова нормальной формы и размеров. Соматически: вес и рост соответствуют возрасту; признаков патологии дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем нет; печень, селезенка не увеличены.

В неврологическом статусе: черепная иннервация – движения глазных яблок в полном объеме, нистагма, страбизма нет. Лицо симметрично, функции жевательных, мимических мышц не нарушены. Язык по средней линии, мягкое небо при фонации симметрично подвижно, голос громкий. Сила скелетных мышц достаточная, мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы несколько снижены, симметричны. Патологические стопные, кистевые рефлексы не выявлены. Проявления астазии-абазии. Нарушений чувствительности не выявлено.

### Лабораторное обследование

**Электроэнцефалограмма.** На межприступной ЭЭГ регистрируются склонные к генерализации разряды

полиспайк-медленных волн, острых-медленных с амплитудным преобладанием справа, амплитудой до 150 мкВ длительностью до 2,5 сек. Приступная ЭЭГ – во время приступа вздрагивания на фоне низкоамплитудной ирритативной активности отмечаются билатерально-синхронные комплексы острая-медленная волна по лобно-центрально-теменным областям амплитудой до 200 мкВ (см. рис. 3).

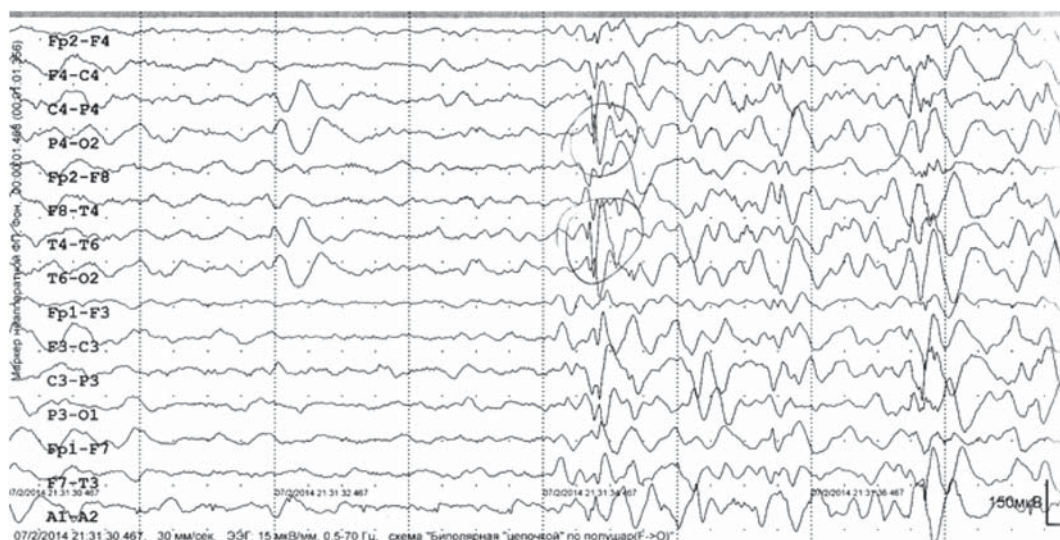
МРТ головного мозга – негрубые субатрофические изменения больших полушарий, проявляющиеся вторичным расширением субарахноидальных пространств и умеренной задержкой миелинизации. Потенциально эпилептогенных субстратов не выявлено (томограммы консультированы профессором А.А. Алихановым).

Клинические анализы крови и мочи, а также повторные биохимические анализы крови и мочи не выявили какой-либо патологии. Двукратно отмечалось некоторое повышение уровня лактата до 3 ммоль на мл.

Тандемная масс-спектрометрия – патологических отклонений не выявлено.

**Генетическое исследование.** Секвенирование экзома человека (44М) осуществлялось путем селекции специфичных фрагментов ДНК с помощью системы SureSelect (Agilent Technologies Inc., США) с последующим параллельным секвенированием полученных библиотек путем pair-end-секвенирования синтезом (100:100) согласно технологии Illumina (Illumina, США).

Для обеспечения надежности и точности последующего анализа были предприняты следующие шаги по первичной обработке данных: 1) удалены риды с высоким однообразием нуклеотидного состава (10%, 9 н.п.); 2) удалены риды, представляющие собой контаминацию адаптерами (не менее 15 н.п. совпадения, не более 3 н.п. несовпадения); 3) удалены дублицированные риды (пары прочтений, которые полностью



**Рисунок 3.** Приступная ЭЭГ ребенка К. в возрасте 2 лет 2 мес.

На фоне низкоамплитудной ирритативной активности отмечались билатерально-синхронные острые-медленные волны по лобно-центрально-теменным областям амплитудой до 200 мкВ.

совпадают). Все риды были сопоставлены с референсной последовательностью человеческого генома v19 (hg19) build 37. Все риды, полученные после первичной фильтрации, были выровнены относительно референсной последовательности. Если один рид мог быть выровнен относительно нескольких позиций в геноме, лишь одна из них была учтена.

С целью поиска SNV-вариаций генома было проведено выравнивание полученной последовательности и референсного генома. В целях выявления SNV была применена следующая фильтрация: исключены SNV с  $Q < 20$ , исключены SNV, прочтенные менее чем 10 ридами, исключены SNV, расположенные на расстоянии 5 и менее н.п. от края рида, исключены риды в повторяющихся участках генома.

### Результаты и их обсуждение

Обнаружена мутация в гене SCN2A второй хромосомы в виде инсерции ctg/ctGg в гетерозиготном состоянии. Мутация приводит к сдвигу рамки считывания после 1825 экзона.

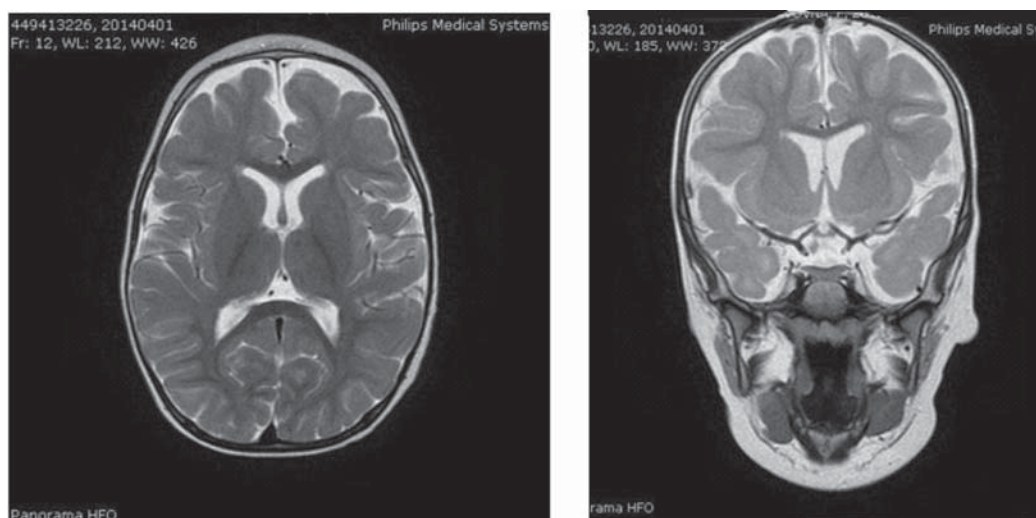
**Клинический диагноз:** «ранняя эпилептическая энцефалопатия, обусловленная мутацией гена SCN2A. Задержка психомоторного и речевого развития».

**Лечение:** в терапию к вальпроату был добавлен топирамат с титрованием дозы до 5 мг/кг/сут., ламотриджин был отменен. Через месяц с учетом сохранности приступов проведено восемь инъекций тетракозактида 0,3-0,5 мг. Введение тетракозактида было прекращено из-за присоединения тяжелой респираторной инфекции. После короткого курса тетракозактида было отмечено уменьшение индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов.

Далее, через 4 мес., топирамат был заменен на этосуксимид, с наращиванием дозы до 30 мг/кг/сут. В настоящее время сохраняется до пяти приступов в месяц. Отчетливой позитивной динамики в психомоторном развитии ребенка нет.

Данный клинический случай представляется интересным с нескольких позиций. В нашей стране достаточно часто подтверждается генетически синдром Драве, менее часто – генетические дефекты, вызывающие врожденные дефекты метаболизма. Насколько нам известно, данный случай – это первое в России описание мутации SCN2A, сцепленной с эпилептической энцефалопатией. Интерес представляет и сама клиническая картина заболевания – невозможность (на наш взгляд) четкой синдромологической диагностики эпилепсии у ребенка. По типу приступов и по данным ЭЭГ мы не можем отнести этот случай к классическим энцефалопатиям раннего детского возраста – ранней миоклонической эпилепсии, синдрому Отахара, синдрому Веста и синдрому Драве. В целом мы можем сказать, что у ребенка имеет место фокальная эпилепсия, но разряды на межприступной ЭЭГ (вариант модифицированной гипсаритмии) имели скорее генерализованный, чем фокальный характер. Поэтому нам представляется, что подобные клинические случаи, как и синдром Драве, трудно однозначно отнести к фокальным эпилепсиям. Конечно, мы осознаем, что имели место и диагностические ограничения – нам не всегда и не при всех приступах была известна, например, приступная ЭЭГ у данного ребенка. Тем не менее, представляется, что во всех ситуациях, когда имеет место ранняя эпилептическая энцефалопатия и мы не можем объяснить ее наличие определенной этиологией (гипоксически-ишемической энцефалопатией, пороком развития головного мозга и др.), ребенку необходимо проводить генетическое обследование, в частности, сравнительную геномную гибридизацию.

Второй, но, возможно, самый главный аспект данного клинического наблюдения – обычно мутации гена SCN2A описываются как характерные для доброкачественных эпилепсий младенчества. В последние же годы стали появляться описания отдельных слу-



**Рисунок 4.** МРТ головного мозга ребенка К. в возрасте 1 года 7 мес.

*Негрубые субатрофические изменения больших полушарий, проявляющиеся вторичным расширением субарахноидальных пространств и умеренной задержкой миелинизации.*

чаев мутаций *SCN2A*, сцепленных с эпилептическими энцефалопатиями – синдромом Отахара, синдромом Веста, неклассифицированными ранними эпилептическими энцефалопатиями [5,6,8]. В 2003 г. появилось описание клинического случая злокачественных мигрирующих фокальных приступов младенчества, обусловленных мутацией гена *SCN2A* [3]. Более того, есть отдельные исследования, показывающие и частоту встречаемости мутаций *SCN2A* при различных эпилептических энцефалопатиях. К. Nakamura и соавт. (2013) провели полногеномное секвенирование 328 детям с ранними эпилептическими энцефалопатиями: мутации гена *SCN2A* были выявлены в 13,4% случаев синдрома Отахара (9/67), в 0,6% случаев синдрома Веста (1/150) и в 4,5% случаев неклассифицированных эпилептических энцефалопатий (5/111) [4].

Наше описание добавляет данные в «копилку» знаний о клинических проявлениях, связанных с мутациями гена *SCN2A*, и показывает, насколько широк

спектр эпилепсий, ими вызываемых. Считается, что большинство мутаций гена *SCN2A*, приводящих к тяжелым эпилептическим фенотипам, являются мутациями *de novo* [1], что, безусловно, важно для прогноза деторождения в данной семье. Тяжелая эпилептическая энцефалопатия раннего возраста, ассоциированная с мутациями в гене *SCN2A*, является достаточно редким клиническим синдромом. Но, возможно, подобные случаи встречаются гораздо чаще, чем выявляются. Развитие, распространение и повышающаяся доступность таких методов генетических исследований, как сравнительная геномная гибридизация и полногеномное секвенирование, в скором будущем позволят уточнить генез ряда эпилептических синдромов, выделить новые эпилептические синдромы, несколько пересмотреть концепцию понятия «идиопатическая эпилепсия» и, возможно, помогут в разработке новых способов лечения – так называемой таргетной терапии эпилепсии.

### Литература/References:

1. Baasch A.L., Hüning I., Gilissen C. et al. Exome sequencing identifies a de novo *SCN2A* mutation in a patient with intractable seizures, severe intellectual disability, optic atrophy, muscular hypotonia, and brain abnormalities. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): e25-9.
2. Berkovic S.F., Heron S.E., Giordano L. et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 550-557.
3. Dhamija R., Wirrell E., Falcao G. et al. Novel de novo *SCN2A* mutation in a child with migrating focal seizures of infancy. *Pediatr Neurol.* 2013; 49 (6): 486-8.
4. Nakamura K., Kato M., Osaka et al. Clinical Spectrum of *SCN2A* Mutations Expanding to Ohtahara Syndrome. *Neurology*. 2013; 81: 992-998.
5. Martin H.C., Kim G.E., Alistair T. et al. Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23 (12): 3200-3211.
6. Matalon D., Goldberg E., Medne L., Marsh E.D. Confirming an expanded spectrum of *SCN2A* mutations: a case series. *Epileptic Disord.* 2014; 16 (1): 13-8.
7. Miller J.O., Sotero de Menezes M.A. *SCN1A*-Related Seizure Disorders. GeneReviews® [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1318/>.
8. Shi X., Yasumoto S., Kurahashi H. et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations. *Brain Dev.* 2012; 34: 541-545.
9. Zara F., Specchio N., Striano P. et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*. 2013; 54 (3): 425-36.

### Сведения об авторах:

Бахтин Игорь Станиславович – врач психоневрологического отделения ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница». Адрес: ул. Площадь Победы, д. 1, г. Краснодар, Краснодарский край, 350000, Россия. Тел.: +79184684818. E-mail: bahis@rambler.ru.

Белюсова Елена Дмитриевна – профессор, д.м.н., заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии ОСП «НИКИ педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия. Тел.: +79161888426. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Шаталов Петр Алексеевич – к.б.н., НИЛ ОСП «НИКИ педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия; руководитель отдела диагностики наследственных заболеваний ООО «Генотек». Адрес: Андроновское шоссе, д. 26, к. 6, 3-й этаж, 111024, Москва, Россия. Тел.: +7926-880-23-94. E-mail: shatalov.peter@gmail.com.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., руководитель отдела эпилептологии и лаборатории видео-ЭЭГ-мониторинга, Медицинский центр «Невромед». Адрес: ул. Шаболовка, 34, стр. 2, Москва, 115419, Россия. Тел.: +79166204051, e-mail: soayvaz@gmail.com.

### About the authors:

Bahtin Igor' Stanislavovich – MD, Department of psychoneurology Krasnodar Regional Pediatric Hospital. Address: Plosad Pobedi, 1, Krasnodar, 350000, Russia. Tel.: +79184684818. E-mail: bahis@rambler.ru.

Belousova Elena Dmitrievna – MD, PHD, professor, Head of the Department of psychoneurology and epileptology Research and Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: Taldomskaya str. 2, Moscow, 127412, Russia. Tel.: +79161888426. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Shatalov Petr Alekseevich – PHD, Head of the Genetic Department Genotek inc. Address: Andronovskoe Shosse street, 26 b. 6, Moscow, 111024, Russia. Tel.: +7926-880-23-94. E-mail: shatalov.peter@gmail.com.

Ajvazjan Sergej Oganosovich – PhD, Head of epileptology department and unit of video-EEG monitoring, Medical Center "Nevromed". Address: Shabolovka str., 34, Moscow, 115419, Russia. Tel.: +79166204051. E-mail: soayvaz@gmail.com.