

## Сложности дифференциальной диагностики синдрома Ангельмана

З.К. Горчханова, Е.А. Николаева, А.М. Пивоварова, С.В. Боченков, Е.Д. Белоусова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Difficulties in the differential diagnosis of Angelman's syndrome

Z.K. Gorchkhanova, E.A. Nikolaeva, A.M. Pivovarova, S.V. Bochenkov, E.D. Belousova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Ангельмана — редкое нейрогенетическое заболевание, вызванное потерей функции материнского аллеля гена *UBE3A* в хромосоме 15 (участок 15q11.2–q13). Синдром характеризуется тяжелой умственной отсталостью, отсутствием речи, эпилепсией, микроцефалией, особенностями лицевого фенотипа и уникальным поведением в виде частого смеха. Сочетание микроцефалии, эпилепсии, отсутствия речи и умственной отсталости представляет проблему для дифференциальной диагностики с многими генетическими заболеваниями, проявляющимися аналогичной симптоматикой, из них наибольшим сходством обладают эпилептическая энцефалопатия, обусловленная мутацией гена *CDKL5*, и синдром Ретта. Отличительной чертой синдрома Ангельмана являются приступы смеха и специфические изменения электроэнцефалограммы. Мы представляем таблицу дифференциального диагноза синдрома Ангельмана с некоторыми фенотипически сходными генетическими синдромами с указанием наиболее значимых отличительных признаков, что должно облегчить педиатру и неврологу путь установления правильного диагноза.

**Ключевые слова:** дети, синдром Ангельмана, синдром Ретта, эпилептическая энцефалопатия, ген *UBE3A*, ген *CDKL5*, ген *MECP2*.

**Для цитирования:** Горчханова З.К., Николаева Е.А., Пивоварова А.М., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Сложности дифференциальной диагностики синдрома Ангельмана. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 113–122. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-113-122

Angelman syndrome is a rare neurogenetic disease caused by the loss of the function of the maternal allele of the *UBE3A* gene on chromosome 15 (site 15q11.2–q13) and is characterized by severe mental retardation, lack of speech, epilepsy, microcephaly and a characteristic facial phenotype with a unique behavior in the form of frequent laughter. The combination of microcephaly, epilepsy, speechlessness and mental retardation poses a problem for differential diagnosis with many genetic diseases presenting with similar symptoms. Epileptic encephalopathy due to *CDKL5* gene mutation and Rett syndrome have the greatest similarity. The hallmark of Angelman syndrome are laughter attacks and specific EEG changes. The authors have presented a table of the differential diagnosis of Angelman syndrome with some phenotypically similar genetic syndromes, indicating the most significant distinguishing features, which should facilitate for the pediatrician and neurologist the diagnostic path of establishing the correct diagnosis.

**Key words:** children, Angelman syndrome, Rett syndrome, epileptic encephalopathy, *UBE3A* gene, *CDKL5* gene, *MECP2* gene.

**For citation:** Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Pivovarova A.M., Bochenkov S.V., Belousova E.D. Difficulties in the differential diagnosis of Angelman's syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(6): 113–122 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-113-122

Синдром Ангельмана (МКБ 10 — Q93.5; OMIM: #105830) — редкое нейрогенетическое заболевание, вызванное потерей функции материнского аллеля гена *UBE3A* в хромосоме 15 (участок 15q11.2–q13) [1]. Частота патологии составляет 1 случай на 12 000–20 000 живых новорожденных. Тип наследования моногенной формы — аутосомно-доминантный. В большинстве родословных синдром Ангельмана регистрируется как спорадический случай, в результате *de novo* возникших генетических изме-

нений, только примерно в 3–5% случаев заболевание унаследовано. Известны 4 типа генетических нарушений, вызывающих синдром Ангельмана: делеция в локусе 15q11–q13 (размер 5–7 Mb) материнской копии хромосомы 15 (70–80% всех случаев); мутация материнской копии гена убиквитинпротеинлигазы *UBE3A* (11% случаев); унипарентальная, или однопородительская, дисомия по отцовской линии с потерей материнского локуса — обе копии хромосомы 15 имеют отцовское происхождение и оба аллеля

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Горчханова Зарета Казбулатовна — к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии №1, ст. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9286-7805

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Пивоварова Александра Михайловна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела организации и развития научно-исследовательской и инновационной дея-

тельности Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7520-1072

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., рук. отдела психоневрологии и эпидемиологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3594-6974

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

гена *UBE3A* неактивны (5–7% случаев); дефект центра импринтинга, локализованного на хромосоме 15 (3%). У 10% пациентов генетический дефект не удается идентифицировать.

### Клинические критерии установления диагноза синдрома Ангельмана

Заболевание характеризуется нарушением когнитивного и речевого развития, особенностями поведения в виде частого смеха и двигательными расстройствами. С.А. Williams и соавт. [2] в 1995 г. впервые разработали международные критерии диагностики синдрома Ангельмана, которые в 2005 г. были пересмотрены. Выделены клинические признаки, встречающиеся у всех больных детей: тяжелое нарушение когнитивного (умственного) развития; двигательные расстройства в виде нарушения движения или равновесия, атаксии и/или тремора конечностей, резких, отрывистых движений (*jerky movements*); уникальное поведение — частый смех/улыбки (рис. 1), повышенная возбудимость, гиперактивность, стереотипные движения рук; нарушение речи с полным отсутствием речи или минимальным использованием слов. У большинства пациентов наблюдаются постнатальная микроцефалия и эпилептические приступы, обычно начинающиеся в возрасте до 3 лет. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при этом определяются высокоамплитудные всплески медленных волн зазубренного/расщепленного характера (*notched delta*), которые чаще регистрируются в затылочных отделах [3, 4]. Реже у больных детей отмечают некоторые фенотипические особенности — плоский затылок, широкий рот, широкие межзубные промежутки, прогнатию, высовывание языка, страбизм, гипопигментацию кожи. Во многих случаях наблюдаются гиперсаливация, расстройства сна, нарушения походки (с широкой опорой, приподнятыми плечами и полусогнутыми в локтевых суставах руками) и др.

### Алгоритм генетической диагностики

Ребенку с клиническими проявлениями синдрома Ангельмана проводят генетическое обследование. Диагностический поиск начинают с анализа метилирования ДНК в области 15q11–q13 хромосомы 15 [5]. Отсутствие метилированного материнского аллеля при наличии неметилированного аллеля отцовского происхождения свидетельствует о синдроме Ангельмана. Для уточнения генетического варианта заболевания следует провести хромосомный микроматричный анализ, что позволит определить делецию региона 15q11.2 или дисомию отцовского происхождения. Нормальный профиль метилирования не исключает диагноз синдрома Ангельмана, а требует анализа гена *UBE3A* путем его секвенирования или полного секвенирования экзома/генома.

### Дифференциальная диагностика

У детей первого года жизни синдром Ангельмана характеризуется неспецифическими признаками: проблемы с кормлением, низкая прибавка в массе, мышечная гипотония, задержка моторного развития (к 6 мес), эпилептические приступы (могут дебютировать до 1 года). Своеобразные черты лица и специфическая ходьба с согнутыми руками формируются только к 2–3 годам и тогда же становятся очевидными особенностями поведения в виде частого смеха. Опыт показывает, что в раннем возрасте дети с синдромом Ангельмана наблюдаются с такими диагнозами, как задержка психомоторного развития, энцефалопатия неясного генеза, атонически-астатическая форма детского церебрального паралича. На ЭЭГ в этот период часто регистрируется диффузная высокоамплитудная медленно-волновая активность тета-дельта диапазона с формированием характерного для синдрома Ангельмана *notched delta* паттерна (рис. 2), что позволяет предположить указанное заболевание.

Клинические проявления, сходные с таковыми синдрома Ангельмана, отмечаются при наследственных болезнях обмена, митохондриальных заболеваниях, хромосомных аномалиях и многих других заболеваниях нервной системы. Обычно в практике педиатра и невролога у пациентов с задержкой психомоторного развития диагностический поиск начинают с определения уровня аминокислот и ацилкарнитинов в крови, органических кислот в моче, биохимического анализа крови и мочи, исследования кислотно-щелочного состояния, определения уровня лактата в крови. Нормальные результаты указанных лабораторных тестов позволяют исключить ряд наследственных заболеваний обмена веществ. Тем не менее возникает насущная необходимость дифференциальной диагностики с рядом генетических синдромов, имеющих наибольшее клиническое сходство



Рис. 1. Уникальное поведение — частый смех/улыбка у девочки 4 лет с синдромом Ангельмана. (Разрешение родителей получено)

Fig. 1. Behavioral uniqueness: frequent laughter/smiling in a 4 year old girl with Angelman syndrome.

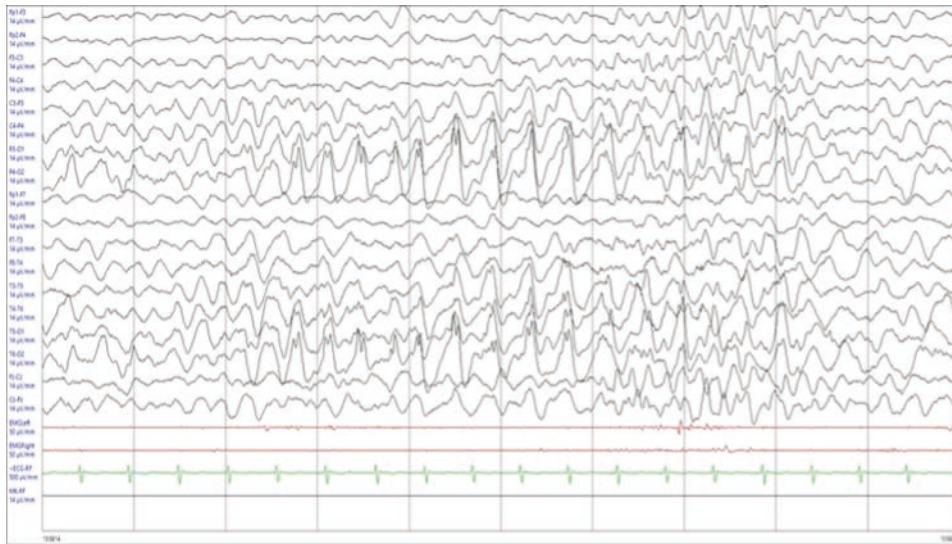


Рис. 2. Notched delta паттерн в задних отделах головного мозга у мальчика 5 лет с синдромом Ангельмана (биполярный монтаж, фоновая ЭЭГ).

Fig. 2. Notched delta pattern in the posterior parts of the brain in a 5 year old boy with Angelman syndrome (bipolar mounting, background EEG).

с синдромом Ангельмана. Указанные синдромы и их отличительные признаки от синдрома Ангельмана представлены в таблице. По нашему мнению, первое место в перечне наследственных синдромов для дифференциального диагноза должно быть отдано эпилептической энцефалопатии, обусловленной мутацией гена *CDKL5*, и синдрому Ретта.

Ранняя эпилептическая энцефалопатия 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*, — редкое нейрогенетическое заболевание, вызванное мутацией в гене *CDKL5* (Xp22) и наследующееся X-сцепленно доминантно (чаще болеют лица женского пола). Частота: 1 случай на 40 000–60 000 живых новорожденных. Локализованный на хромосоме X ген *Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 (CDKL5)* кодирует серинтреонинкиназу, которая в высокой степени экспрессируется в развивающемся мозге [6, 7]. В настоящее время определен спектр клинических симптомов у пациентов с мутацией в гене *CDKL5*:

- раннее начало эпилептических приступов в первые часы/недели/месяцы жизни;
- выраженная задержка психомоторного развития, отсутствие речи, микроцефалия;
- диффузная гипотония мышц;
- нарушения сна (трудности засыпания, пробуждения в середине ночи);
- аутистические черты, отсутствие зрительного контакта, стереотипные движения рук (рис. 3);
- маленькие кисти и стопы.

Кроме того, наблюдаются желудочно-кишечные нарушения (запор, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс), сколиоз, выраженные проблемы с кормлением — частые аспирации, плохая прибавка массы тела, в ряде случаев приходится устанавливать гастростому. Эпилепсия имеет раннее начало и резистентна к про-

тивосудорожной терапии. Характерный тип приступов: тонические приступы, спазмы серийного характера, миоклонические и билатеральные тонико-клонические приступы, позже могут присоединиться фокальные приступы. Отмечается стадийность течения эпилепсии [8, 9]. На ЭЭГ в дебюте эпилепсии сохраняется фоновая ритмика, отсутствует паттерн гипсаритмии.

Синдром Ретта — прогрессирующее заболевание, вызванное мутацией гена *MECP2* (methyl CpG binding protein 2, Xq28); тип наследования — X-сцепленный доминантный с летальностью для мальчиков.

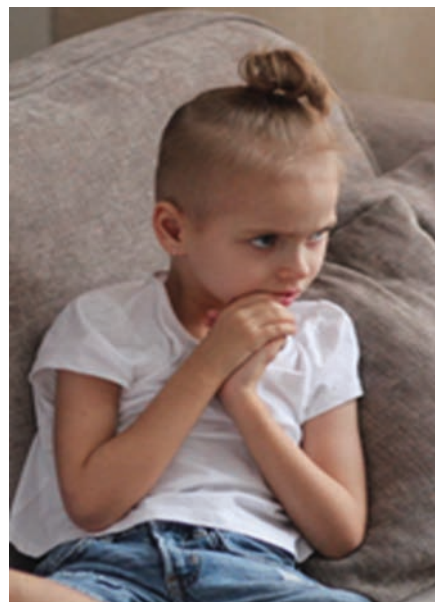


Рис. 3. Характерное расположение рук у девочки 5 лет с мутацией в гене *CDKL5*. (Разрешение родителей получено)

Fig. 3. The characteristic location of the hands in a 5 year old girl with a *CDKL5* gene mutation.

**Таблица. Дифференциальный диагноз синдрома Ангельмана с наиболее фенотипически сходными генетическими синдромами**  
**Table. Differential diagnosis of Angelman syndrome with the most phenotypically similar genetic syndromes**

| Название, № по ОМИМ  | Ген, локус      | Тип наследования         | Отличительные признаки от синдрома Ангельмана   |
|--|-----------------|--------------------------|---|
| Эпилептическая энцефалопатия 2, № 300672   | CDKL5, Xp22     | X-сцепленный доминантный | Более ранний дебют эпилепсии (с первых часов/недель жизни)<br>Отсутствие зрительного контакта; выраженные стереотипии рук в виде постукивания пальцами, заламывания рук<br>Отсутствие счастливого поведения, улыбочивости, приступов смеха<br>Маленькие и холодные кисти и стопы<br>Частые аспирации, плохая прибавка массы тела, в тяжелых случаях требуется установка гастростомы<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ |
| Синдром Ретта, № 312750  | MECP2, Xq28     | X-сцепленный доминантный | Болеют лица женского пола<br>Стадийность течения заболевания, указание на регресс развития<br>Отсутствие счастливого поведения, улыбочивости, приступов смеха<br>Выраженные стереотипии в виде «моющих» движений рук<br>Приступы гипервентиляции/апноэ в периоде бодрствования<br>Удлинение интервала QT по данным ЭКГ  |
| Синдром дупликации MECP2, № 300815   | Xq28            | X-сцепленный             | Болеют лица мужского пола<br>Прогрессирующая спастичность, особенно нижних конечностей<br>Предрасположенность к инфекции<br>Особенности фенотипа: брахицефалия, большие уши, гипоплазия средней части лица, запавшая переносица и/или слегка вздернутые ноздри<br>Отсутствие улыбочивости, приступов смеха, счастливого выражения лица  |
| Синдром Питта–Хопкинса, № 610954   | TCF4, 18q21     | Аутосомно-доминантный    | Дыхательные расстройства: приступы гипервентиляции/апноэ<br>Особенности фенотипа: выраженный корень носа, широкая переносица, вывернутая нижняя губа, приподнятая верхняя губа в виде «лука Купидона», пальцы с утолщенными подушечками<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ   |
| Синдром Мовата–Вильсона, № 235730  | ZEB2, 2q22.3    | Аутосомно-доминантный    | Множественными врожденные аномалии: пороки сердца, болезнь Гиршпрунга, крипторхизм, гипоспадия<br>Агрессия, аутоагрессия<br>Особенности фенотипа: гипертелоризм глаз, антимонголоидный разрез глаз, широкие брови, закругленный кончик носа, открытый рот, повернутая кзади ушная раковина, крупные мочки с углублением в центре<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ  |
| Синдром Кулена де Фриза, № 608636  | KANSL1 17q21.31 | Аутосомно-доминантный    | Особенности фенотипа: удлиненное лицо, высокий лоб, большие оттопыренные ушные раковины, косой разрез глазных щелей, эпикант, грушевидный нос<br>Врожденные пороки сердца, крипторхизм, гипоспадия<br>Гипермобильность суставов, признаки эктодермальной дисплазии – сухость и гипопигментация кожи, волос, мелкие редкие зубы<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ  |
| Синдром дупликации 15q11–q13, № 608636   | 15q11–q13       | Аутосомно-доминантный    | Особенности фенотипа: длинный губной желобок, короткий нос, полные щеки<br>ЭЭГ: избыточный диффузный бета-ритм  |
| Расстройство нервно-психического и речевого развития с потерей навыков рук, № 617903 | GABBR2, 9q22.33 | Аутосомно-доминантный    | Регресс на первом году жизни, выраженная апраксия, дистония<br>Отсутствие улыбочивости и приступов смеха<br>Эпизоды гипервентиляции/апноэ<br>Маленькие холодные кисти и стопы<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ   |

## Окончание таблицы

|   |                   |                           |   |
|---|-------------------|---------------------------|---|
| Синдром Клифстра,<br>№610253            | EHMT1,<br>9q34.3  | Аутосомно-<br>доминантный | Особенности фенотипа: плоское лицо, гипоплазия средней части лица, гипертелоризм глаз, синофриз, короткий вздернутый нос, вывернутая мясистая нижняя губа<br>Врожденные пороки сердца, крипторхизм, снижение слуха<br>Приступы агрессии и аутоагрессии<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ  |
| Синдром Кристиансона,<br>№300243        | SLC9A6,<br>Xq26.3 | X-сцепленный              | Более тяжелое заболевание у лиц мужского пола<br>Особенности фенотипа: длинное и узкое лицо, глубоко западающие глаза, косоглазие, густые брови, длинный прямой нос, открытый рот, слонотечение, длинные и тонкие пальцы рук и ног, большие уши<br>Нарушения движений глаз – офтальмоплегия<br>Медленный регресс развития, потеря способности ходить к концу первого десятилетия жизни, прогрессирующая атрофия мозжечка<br>Плохая прибавка массы тела, дисфагия<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ  |
| Синдром Смита–<br>Магениса,<br>№ 182290 | RAI1,<br>17p11.2  | Аутосомно-<br>доминантный | Врожденные пороки сердца, почек, аномалии гортани.<br>Особенности фенотипа: низкий рост, маленькие кисти и стопы, короткие пальцы рук и ног, выпуклые подушечки пальцев, клинодактилия 5-го пальца кисти.<br>Прогрессирующее снижением слуха, хриплый/писклявый голос.<br>Частые средние отиты, синуситы и риниты. Гиперхолестеринемия. Признаки периферической нейропатии.<br>Особенности поведения: аутоагрессия, онихотилломания, полиэмболокойломания, ринотиллексомания.<br>ЭЭГ: основной ритм и фоновая ритмика в основном сохраняемая.<br>Отсутствие «notched delta» паттерна на ЭЭГ |

Синдром Ретта служит частой причиной тяжелой умственной отсталости у девочек: 1 случай на 9000–10 000 живых новорожденных девочек.

Выделяют типичный (классический) и атипичный (15% случаев) синдромы Ретта. Дебют классического синдрома Ретта в возрасте 6–20 мес, атипичного — в возрасте 3 мес или после 24 мес (но до 3 лет). Характерные особенности синдрома Ретта [10]:

- потеря приобретенных целенаправленных навыков рук (апраксия) и приобретенных речевых функций (регресс лепета/слов);

- тяжелые когнитивные нарушения;
- нарушения походки;
- эпилепсия (в 80% случаев).

Для заболевания характерна стадийность течения. Стадия I — стагнация в возрасте от 6 мес до 1,5 года. Отмечаются остановка психомоторного развития, замедление темпов роста головы, снижение интереса к окружающему. Стадия II — быстрый регресс развития с постепенной утратой навыков, приобретенных до начала заболевания. Утрата экспрессивной речи, апраксия, появление двигательных стереотипий («моющие» движения руками, трение рук друг о друга). Появляются аутистические черты поведения, приступы крика, плача и нарушение сна. Стадия III — псевдостационарная (может продолжаться в течение несколько лет) характеризуется стабилизацией состояния детей. Доминирует прогрессирующая

апраксия, стереотипии рук, появляется атаксия, могут быть тремор и мышечная дистония. В этом периоде обычно начинаются эпилептические приступы, гипервентиляционные пароксизмы и синкопальные состояния. На электрокардиограмме отмечают удлиненный интервал Q–T, аномалии зубца T. Стадия IV — поздних двигательных нарушений. Обычно наступает к 10 годам, характеризуется прогрессированием двигательных расстройств. Отмечаются атрофия мышц, мышечная ригидность, спастичность, особенно в нижних конечностях, деформации позвоночника и конечностей (стопа «балерины»), кахексия, задержка роста. К 15 годам большинство пациентов перестают самостоятельно передвигаться [11].

По данным электроэнцефалографии, при синдроме Ретта могут наблюдаться изменения, характерные для синдрома Ангельмана, в виде вспышек тета-волн/дельта-волн в передних отделах головного мозга, мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность (рис. 4). С возрастом в соответствии со стадийностью течения заболевания отмечается постепенное уменьшение индекса эпилептиформной активности и выраженное нарастание дельта-замедления (в подростковом возрасте).

Синдром дубликации гена *MECP2* обусловлен дубликацией гена метилового CpG-связывающего белка 2 *MECP2*, расположенного на хромосоме

X (Xq28) и наследующегося по X-сцепленному типу, болеют лица мужского пола. Женщины служат носителями дупликации с нормальным или субнормальным когнитивным развитием. Частота заболевания: 1,8 случая на 10 000 живых новорожденных мужского пола. Основные клинические проявления синдрома дупликации гена *MESP2*:

- тяжелое нарушение психоречевого развития;
- расстройства аутистического спектра;
- гипотония мышц в раннем возрасте, прогрессирующая спастичность конечностей;
- стереотипии рук;
- хореоподобные движения рук, кистей, пальцев, головы, языка у большинства пациентов;
- фармакорезистентная эпилепсия;
- рецидивирующие респираторные инфекции.

Пациенты имеют некоторые фенотипические особенности: брахицефалию, большие уши, гипоплазию средней части лица, запавшую переносицу, слегка вздернутые ноздри [12, 13]. Нередко отмечаются трудности с кормлением и риск аспирации из-за нарушения глотания. Желудочно-кишечные расстройства включают гастроэзофагеальный рефлюкс, запор. Могут быть указания на регресс в развитии в виде потери целенаправленных движений рук, речи, навыков ходьбы. На ЭЭГ определяется замедление фоновой активности, основного ритма и/или его отсутствие; регистрируются ритмичные всплески тета-волн в задних отделах и мультифокальная и генерализованная эпилептиформная активность.

Синдром Питта–Хопкинса обусловлен мутацией гена транскрипционного фактора 4 *TCF4* (18q21), наследуется аутосомно-доминантно. Популяцион-

ная частота предположительно составляет от 1:34 000 до 1: 41 000. Основные клинические проявления [14]:

- когнитивные нарушения (от легкой до средней степени тяжести);
- нарушение речевого развития;
- эпилепсия;
- дыхательные расстройства в виде приступов гипервентиляции с последующими эпизодами апноэ.

Часто встречаются микроцефалия, постнатальная задержка роста, сколиоз, крипторхизм; отмечают веселый нрав детей, улыбочивость, смех с хлопающими движениями рук. Обращают внимание фенотипические особенности пациентов: монголоидный разрез глаз, широкая переносица, широкий рот с ярко выраженным двойным изгибом верхней губы («лук Купидона»), широкие межзубные промежутки, поперечная ладонная борозда, синдактилия, полидактилия, необычно мясистые подушечки на кончиках пальцев рук и ног (рис. 5).

Синдром Мовата–Вильсона связан с мутацией гена *ZEB2* (2q22), наследуется аутосомно-доминантно. Частота заболевания: 1 случай на 50 000–70 000 живых новорожденных. Основные клинические проявления [15, 16]:

- нарушение когнитивного и речевого развития (средней или тяжелой степени);
- постнатальная низкорослость: средний рост у взрослых мужчин/женщин 165/150 см;
- эпилептические приступы;
- нарушения поведения — агрессия, аутоагрессия, стереотипии, облизывание предметов или частей тела;
- низкая чувствительность к боли;

При синдроме Мовата–Вильсона нередко диагностируют аномалии развития: врожденные пороки

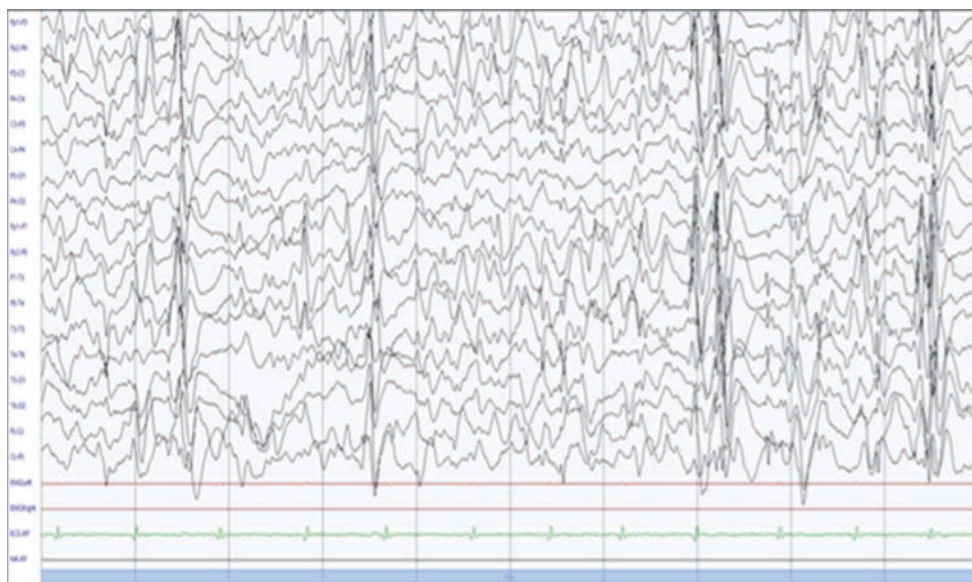


Рис. 4. Диффузная и мультирегиональная эпилептиформная активность, дельта-волны в передних отделах мозга у девочки 5 лет с синдромом Ретта (биполярный монтаж, фоновая ЭЭГ).  
Fig. 4. Diffuse and multi-regional epileptiform activity, delta waves in the anterior parts of the brain in a 5 year old girl with Rett syndrome (bipolar mounting, background EEG).

сердца, болезнь Гиршпрунга, крипторхизм, гипоспадию. К фенотипическим особенностям пациентов относятся гипертелоризм глаз, антимонголоидный разрез глаз, широкие брови, закругленный кончик носа, открытый рот, повернутая назад ушная раковина и крупные мочки с углублением в центре (рис. 6). Характерно улыбающееся выражение лица. В младенчестве лицо квадратной формы. У подростков и взрослых лицо удлиненное с прогнатией и длинным заостренным подбородком. Кончик носа удлиняется и нависает над желобком, а верхняя и средняя часть носового профиля становится выпуклой.

Синдром Кулена—де Фриза, или синдром делеции хромосомы 17q21.31 (гаплонедосточности гена KAT8 regulatory NSL complex subunit 1 *KANSL1*), возникает в результате делеции региона 17q21.31 хромосомы 17, наследуется аутосомно-доминантно [17]. Частота: 1 случай на 16 000 живых новорожденных. Основные клинические проявления:

- нарушение умственного и речевого развития (от легкой до умеренной степени тяжести), мышечная гипотония;

- структурные аномалии головного мозга (венрикуломегалия, аплазия/гипоплазия мозолистого тела, гидроцефалия, аномалия Арнольда—Киари I типа, внутрижелудочковое кровоизлияние);

- врожденные пороки сердца (стеноз легочной артерии, дефекты перегородок, двустворчатый аортальный клапан, дилатация аорты);

- гипермобильность суставов;

- признаки эктодермальной дисплазии — сухость и гипопигментация кожи, волос, мелкие редкие зубы;

- крипторхизм, гипоспадия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс;

- эпилепсия (в 25–50% случаев) с фокальными приступами, чаще с вегетативными проявлениями.

Пациенты отличаются дружелюбным поведением, имеют фенотипические особенности лица: удлиненное лицо, высокий лоб, большие оттопыренные ушные раковины, косой разрез глазных щелей, эпикант, грушевидный нос.

Синдром дубликации 15q11–q13 возникает в результате дубликации указанного региона хромосомы 15, наследуется аутосомно-доминантно. Частота не установлена. Основные клинические проявления [18]:

- мышечная гипотония, слабый крик на первом году жизни;

- нарушение психомоторного развития, умственная отсталость;

- атаксия;

- расстройства аутистического спектра.

Кроме того, часто отмечается задержка роста, характерные черты лица: длинный губной желобок, короткий нос, полные щеки (рис. 7). Эпилептические приступы с дебютом до 5-летнего возраста наблюда-

ются у 15–30% пациентов. На ЭЭГ регистрируется избыточный диффузный бета-ритм [19].

Расстройство нервно-психического и речевого развития с потерей навыков рук обусловлено мутацией гена *GABBR2* (9q22.33). Тип наследования — аутосомно-доминантный. Частота не установлена. Основные клинические симптомы [20]:

- остановка и регресс развития в первые годы жизни;

- потеря целенаправленных движений рук;

- нарушение когнитивного и речевого развития, аутизм.

Для больных также характерны дистония в конечностях, нарушение походки, расстройства сна, эпилептические приступы, маленькие холод-



Рис. 5. Девочка 3 лет с синдромом Питта—Хопкинса: широкий рот с ярко выраженным двойным изгибом верхней губы («лук Купидона») и широкая переносица (а); необычно мясистые подушечки на кончиках пальцев рук и поперечная ладонная борозда (б). (Разрешение родителей получено)

Fig. 5. 3-year-old girl with Pitt-Hopkins syndrome: wide mouth with a pronounced double bend of the upper lip (“Cupid’s bow”) and wide bridge of the nose (a); fleshy pads on the fingertips and palmar crease (b).

ные кисти и стопы. Наблюдаются эпизоды гипервентиляции/апноэ, стереотипии, бруксизм, микроили макроцефалия.

Синдром Клифстра связан с мутацией гена гистоновой метилтрансферазы *EHMT1* или делецией региона 9q34.3; наследуется аутосомно-доминантно [21]. Частота не установлена. Клинические проявления:

- когнитивные нарушения различной степени, нарушения речи;
- расстройства аутистического спектра, гиперактивность, приступы агрессии и аутоагрессии;
- нарушения сна с частыми пробуждениями;
- гипотония в раннем детском возрасте, моторная неловкость, атаксия;
- эпилепсия;
- пороки сердца (дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, стеноз легочной артерии);
- снижение слуха.

Больные склонны к ожирению, часто у них наблюдаются крипторхизм, пузырно-мочеточниковый и гастроэзофагеальный рефлюкс. Особенности лицевого фенотипа: брахицефалия, микроцефалия, плоское лицо, гипоплазия средней части лица, гипертелоризм глаз, синофрив, короткий вздернутый нос, приоткрытый рот, вывернутая нижняя мясистая губа, прогнатизм, деформированные ушные раковины [22].

Синдрома Кристиансона вызван мутацией в гене *SLC9A6* (Xq26), наследуется сцепленно с хромосомой X. Частота не установлена. Женщины-носители имеют более легкие клинические симптомы. Основные клинические проявления [23]:

- тяжелая умственная отсталость, отсутствие речи, нарушение моторного развития;
- постнатальная микроцефалия, атаксия, гиперкинезы, офтальмоплегия;
- эпилептические приступы (тонико-клонические, фотосенситивные);
- гиперактивность, аутистическое поведение, может быть веселый нрав (улыбчивость);
- расстройства сна, высокий порог болевой чувствительности;
- дефицит массы тела, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Характерный признак по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга — атрофия мозжечка. Фенотипические особенности пациентов с синдромом Кристиансона: длинное и узкое лицо, глубоко запавшие глаза, косоглазие, густые брови, длинный прямой нос, открытый рот, слюнотечение, длинные и тонкие пальцы рук и ног, большие уши. Мальчики старше 10 лет, как правило, утрачивают способность ходить.

Синдром Смита–Магениса обусловлен делецией хромосомы 17, региона 17p11.2, затрагивающей

ген индуктора ретиноловой кислоты 1 *RAI1*; наследуется аутосомно-доминантно. Частота: 1 случай на 15 000–25 000 новорожденных. Клинические проявления [24]:

- умственная отсталость от легкой до умеренной степени;
- нарушение речи, проблема с артикуляцией, с экспрессивной речью, особенности голоса (хриплый/писклявый);
- выраженные расстройства сна (частые ночные и ранние утренние пробуждения, чрезмерная дневная сонливость);
- врожденные пороки развития (микроцефалия, краниосиностоз, расщелина губы и неба, аномалии гортани, пороки сердца);
- характерное поведение.



Рис. 6. Крупные оттопыренные мочки ушей с углублением в центре у мальчика 15 лет с синдромом Моват–Вильсона.  
Fig. 6. Large protruding earlobes with a recess in the center in a 15 years old boy, with Movat–Wilson syndrome.



Рис. 7. Короткий нос, полные щеки у мальчика, 7 лет с синдромом дупликации 15q11–q13. (Разрешение родителей получено)  
Fig. 7. Short nose, full cheeks of a boy, 7 years old with duplication syndrome 15q11–q13.

Дети с синдромом Смита–Магениса гиперактивные, импульсивные, с неадекватным агрессивным поведением и аутоагрессией. С раннего возраста могут быть двигательные стереотипии в виде «ударов головой», частых сжатий руками верхней половины тела (описывают как самообъятие), перелистывания страниц, слюнявая палец (симптом lick & flip), раскачивания туловища и др. Позже появляются кусания рук, онихотилломания (страсть сдирать ногти на руках и ногах), ринотиллексомания (навязчивое болезненное ковыряние в носу), полиэмболокойломания (страсть вводить инородные тела в естественные отверстия тела). Характерен лицевой фенотип: плоское широкое лицо, гипоплазия средней части лица, сросшиеся брови, монголоидный разрез глаз, выпуклый лоб, приоткрытый рот, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, аномалии роста зубов (особенно отсутствие премоляров), макроглоссия, вывернутая наружу мясистая верхняя губа (напоминает форму шатра). Отмечается низкий рост, маленькие кисти и стопы, короткие пальцы рук и ног, выпуклые подушечки пальцев, клинодактилия V пальца кисти, относительно короткие верхние конечности с ограничением объема движений в локтях, плоскостолие с плоско-варусной деформацией стоп, ходьба на широкой опоре. Характерны признаки периферической neuropatii, пониженная чувствительность

к боли и снижение температурной чувствительности. Нередко наблюдается тугоухость, гиперхолестеринемия, ожирение в подростковом периоде. Эпилептические приступы встречаются менее чем в 30% случаев [25].

### Заключение

Синдром Ангельмана — заболевание с четко очерченным симптомокомплексом, позволяющим врачу установить клинический диагноз. Однако ряд генетических синдромов характеризуется сходной симптоматикой в виде нарушения психомоторного и речевого развития, аутистических признаков, эпилепсии. Знание основных клинических проявлений, особенностей лицевого фенотипа при этих синдромах помогает в дифференциальной диагностике, облегчая педиатру и неврологу диагностический путь. Установление диагноза с его генетическим подтверждением дает возможность прогнозировать течение болезни, планировать оказание медицинской, психолого-педагогической и социальной помощи ребенку и членам его семьи. Важность установления правильного диагноза и выделение когорт пациентов с определенным генетическим синдромом в том числе связана с ведущимися в настоящее время разработками в области генной терапии заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Debopam S.* Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev* 2021; 43(1): 32–44. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.014
2. *Williams C.A., Beauder A.L., Clayton-Smith J., Knoll J.H., Kyllerman M., Laan L.A. et al.* Angelman syndrome 2005: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140(5): 413–418. DOI: 10.1002/ajmg.a.31074
3. *Robinson A.A., Goldman S., Barnes G., Goodpaster L., Malow B.A.* Electroencephalogram (EEG) duration needed to detect abnormalities in Angelman syndrome: is 1 hour of overnight recording sufficient? *J Child Neurol* 2015; 30: 58–62. DOI: 10.1177/0883073814530498
4. *Leyser M., Penna P.S., de Almeida A.C., Vasconcelos M.M., Nascimento O.J.* Revisiting epilepsy and the electroencephalogram patterns in Angelman syndrome. *Neurol Sci* 2014; 35: 701–705. DOI: 10.1007/s10072–013–1586–3
5. *Bird L.M.* Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 93–104. DOI: 10.2147/TACG.S57386
6. *Bahi-Buisson N., Bienvenu T.* CDKL5-related disorders: from clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol* 2012; 2(3–5): 137–152. DOI: 000331333
7. *Bahi-Buisson N., Villeneuve N., Caietta E., Jacqueline A., Maurey H., Matthijs G. et al.* Recurrent mutations in the CDKL5 gene: genotype-phenotype relationships. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(7): 1612–1619. DOI: 10.1002/ajmg.a.35401
8. *Fehr S., Wilson M., Downs J., Williams S., Murgia A.* The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(3): 266–273. DOI: 10.1038/ejhg.2012.156
9. *Jakimiec M., Paprocka J., Śmigiel R.* CDKL5 Deficiency Disorder-A Complex Epileptic Encephalopathy. *Brain Sciences* 2020; 10(2): 107. DOI: org/10.3390/brainsci10020107
10. *Adegbola A.A., Gonzales M.L., Chess A., LaSalle J.M., Cox G.F.* A novel hypomorphic MECP2 point mutation is associated with a neuropsychiatric phenotype. *Hum Genet* 2009; 124: 615–623. DOI: 10.1007/s00439–008–0585–6
11. *Hagberg B.* Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 61–65. DOI: 10.1002/mrdd.10020
12. *Ramocki M.B., Tavyev Y.J., Peters S.U.* The MECP2 Duplication Syndrome *Am J Med Genet A* 2010; 152A(5): 1079–1088. DOI: 10.1002/ajmg.a.33184
13. *El Chehadeh S., Touraine R., Prieur F., Reardon W., Bienvenu T., Chantot-Bastaraud S. et al.* Xq28 duplication including MECP2 in six unreported affected females: what can we learn for diagnosis and genetic counselling? *Clin Genet* 2017; 91(4): 576–588. DOI: 10.1111/cge.12898
14. *Zollino M., Zweier C., Van Balkom I.D., Sweetser D.A., Alaimo J., Bijlsma E.K. et al.* Genet Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin Genet* 2019; 95(4): 462–478. DOI: 10.1111/cge.13506
15. *Evans E., Einfeld S., Mowat D., Taffe J., Tonge B., Wilson M.* The behavioral phenotype of Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 358–366. DOI: 10.1002/ajmg.a.34405
16. *Ivanovski I., Djuric O., Caraffi S.G., Santodirocco D., Pollazon M., Rosato S. et al.* Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat–Wilson syndrome and recommendations for care. *Genet Med* 2018; 20: 965–975. DOI: 10.1038/gim.2017.221

17. Koolen D.A., Kramer J.M., Neveling K., Nillesen W.M., Moore-Barton H.L., Elmslie F.V. et al. Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet* 2012; 44(6): 639–641. DOI: 10.1038/ng.2262
18. Clayton-Smith J., Webb T., Cheng X.J., Pembrey M.E., Malcolm S. Duplication of chromosome 15 in the region 15q11–13 in a patient with developmental delay and ataxia with similarities to Angelman syndrome. *J Med Genet* 1993; 30: 529–531. DOI: 10.1136/jmg.30.6.529
19. Frohlich J., Senturk D., Saravanapandian V., Golshani P., Reiter L.T., Sankar R. et al. A Quantitative Electrophysiological Biomarker of Duplication 15q11.2–q13.1 Syndrome. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0167179. DOI: 10.1371/journal.pone.0167179
20. D'Onofrio G., Riva A., Di Rosa G., Cali' E., Efthymiou S., Gitto E. et al. Paroxysmal limb dystonias associated with GABBR2 pathogenic variant: A case-based literature review. *Brain Dev* 2022; 44(7): 469–473. DOI: 10.1016/j.braindev.2022.03.010
21. Stewart D.R., Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145(4): 383–392. DOI: 10.1002/ajmg.c.30148
22. Kleefstra T., Leeuw N. *Kleefstra Syndrome*. In: M.P. Adam, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L. Bean, K.W. Gripp, A. Amemiya (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47079/> / Ссылка активна на 11.10.2022.
23. Morrow E.M., Pescosolido M.F. *Christianson Syndrome*. In: M.P. Adam, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L. Bean, K.W. Gripp, A. Amemiya (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475801/> / Ссылка активна на 11.10.2022.
24. Rinaldi B., Villa R., Stroni A., Garavelli L., Finelli P., Bedeschi M.F. *Smith-Magenis Syndrome — Clinical Review, Biological Background and Related Disorders*. *Genes (Basel)* 2022; 13(2): 335. DOI: 10.3390/genes13020335
25. Goldman A.M., Potocki L., Walz K., Lynch J.K., Glaze D.G., Lupski J.R., Noebels J.L. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith–Magenis Syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *J Child Neurol* 2006; 21(2): 93–98. DOI: 10.1177/08830738060210021201

Поступила: 10.08.22

Received on: 2022.08.10

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

*Выражаем благодарность семьям пациентов за разрешение публикации фотографий пациентов.  
We express our gratitude to the families of patients for permission to publish photographs of patients.*