

## Синдром Айкарди–Гутьерес у детей с идиопатической эпилепсией

Н.О. Брюханова, С.С. Жилина, С.О. Айвазян, Т.В. Ананьева, М.С. Беленикин, Т.В. Кожанова, Т.И. Мещерякова, Р.А. Зинченко, Г.Р. Мутовин, Н.Н. Заваденко

ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва; Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы; ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва

## Aicardi–Goutieres syndrome in children with idiopathic epilepsy

N.O. Bryukhanova, S.S. Zhilina, S.O. Aivazyan, T.V. Ananieva, M.S. Belenikin, T.V. Kozhanova, T.I. Meshcheryakova, R.A. Zinchenko, G.R. Mutovin, N.N. Zavadenko

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Scientific and Practical Center of Medical Care for Children with Craniofacial and Congenital Nervous System Anomalies, Moscow Healthcare Department, Moscow; Research Centre for Medical Genetics, Moscow

Приводится описание 9 клинических случаев синдрома Айкарди–Гутьерес у детей, поступивших в стационар НПЦ Медицинской помощи детям с мультифокальной эпилепсией, резистентным течением. В ходе обследования диагностированы эпилепсия, отставание в психомоторном развитии, регресс ранее приобретенных навыков. При проведении таргетного экзомного секвенирования у одного ребенка выявлена мутация в гене *RNASEH2B*, ответственном за развитие данного заболевания. Синдром Айкарди–Гутьерес представляет собой прогрессирующую энцефалопатию с дебютом в раннем детском возрасте, кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, лимфоцитозом и повышением уровня интерферона- $\alpha$  в спинномозговой жидкости при отсутствии данных о течении вирусной инфекции. Сочетание лейкоэнцефалопатии не инфекционной природы, с мультифокальной эпилепсией у пациентов в раннем детском возрасте заставляет предположить наследственный характер заболевания.

**Ключевые слова:** дети, синдром Айкарди–Гутьерес, мультифокальная эпилепсия, кальцификация базальных ганглиев, гены *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, таргетное секвенирование.

This article describes 9 clinical cases of Aicardi–Goutières syndrome (AGS) in children admitted to the hospital of the Scientific and Practical Center of Medical Care for Children with Resistant Multifocal Epilepsy. Epilepsy, psychomotor retardation, and a loss of previously acquired skills were diagnosed during the investigation. Targeted exome sequencing in one child revealed a mutation in the *RNASEH2B* gene responsible for the development of this disease. AGS is an early-onset progressive encephalopathy with basal ganglia calcification, leukodystrophy, lymphocytosis, elevated interferon- $\alpha$  levels in the cerebrospinal fluid, and no evidence of viral infection. Noninfectious leukoencephalopathy concurrent with multifocal epilepsy in early childhood suggest that the syndrome is an inherited disease.

**Keywords:** children, Aicardi–Goutières syndrome, multifocal epilepsy, basal ganglia calcification, *RNASEH2A* and *RNASEH2B* genes, targeted sequencing.

В практике врача особое место занимают пациенты первых лет жизни с клиническими симптомами поражения ЦНС без явных изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга. Спектр нозологий для дифференци-

ального диагноза очень широк, от внутриутробных инфекций и до редчайших генетически детерминированных заболеваний. Особые трудности возникают при постановке правильного диагноза, когда патология ЦНС сочетается с признаками системно-

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 2:68–75

Адрес для корреспонденции: Брюханова Наталья Олеговна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., доцент той же кафедры, вед. научн. сотр. группы генетических исследований Научно-практического центра медицинской помощи детям

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., вед. научн. сотр. того же учреждения, врач лабораторный генетик генетической лаборатории Научно-практического центра медицинской помощи детям

Мутовин Геннадий Романович – д.м.н., проф. той же кафедры, гл. научн. сотр. Научно-практического центра медицинской помощи детям

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

Зинченко Рена Абульфазовна – д.м.н., проф. кафедры молекулярной

и клеточной генетики медико-биологического факультета того же учреждения, рук. лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., врач невролог-эпилептолог, рук. группы эпилептологии Научно-практического центра медицинской помощи детям

Ананьева Татьяна Владиславовна – врач-невролог отделения психоневрологии того же учреждения

Беленикин Максим Сергеевич – к.хим.н., вед. научн. сотр. того же учреждения

Мещерякова Татьяна Ивановна – к.м.н., врач-генетик генетической лаборатории того же учреждения

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

го воспаления. Часто заболевание диагностируется как внутриутробные или перинатальные вирусные инфекции. В то же время именно в группе детей с подобным симптомокомплексом, в отсутствие данных, подтверждающих внутриутробную инфекцию, следует искать врожденные генетические синдромы, начиная с уже хорошо известных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов и заканчивая недавно описанными заболеваниями. В настоящей статье мы представляем случаи синдрома Айкарди–Гутьерес у пациентов, наблюдавшихся по поводу генерализованных форм эпилепсии.

Синдром Айкарди–Гутьерес – прогрессирующая энцефалопатия с дебютом в раннем детском возрасте, которая сопровождается гепатоспленомегалией с повышением уровня трансаминаз, тромбоцитопенией, кальцификацией базальных ганглиев, лейкоцитарией, лимфоцитозом и повышением уровня интерферона- $\alpha$  в спинномозговой жидкости при отсутствии данных о наличии вирусной инфекции [1, 2]. Синдром Айкарди–Гутьерес является редким генетически детерминированным заболеванием (в мире описано около 400 случаев), истинная распространенность которого остается неизвестной [3]. Скорее всего, это связано с недостаточной диагностикой синдрома, так как по своему началу и клиническому течению он очень напоминает внутриутробные инфекции или наследственные болезни обмена веществ.

В настоящее время к синдрому Айкарди–Гутьерес отнесены ранее обособленные нозологические формы: энцефалит Кри (OMIM:603896, Leukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM) и синдром псевдо-TORCH, или синдром Берейтсера–Рардона (OMIM: 251290; ORPHA: 1229) [4].

Синдром Айкарди–Гутьерес является генетически гетерогенным и по данным литературы может быть обусловлен мутациями в 7 генах, что соответствует 7 генетическим типам [3]. Этиология и процентное соотношение известных генов, ассоциированных с данным синдромом, показаны в табл. 1. Заболевание, как правило, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в редких случаях – по аутосомно-доминантному (OMIM: 225750) [3].

В настоящей статье представлены результаты ис-

следования генетических причин эпилепсии и ранних эпилептических энцефалопатий у детей с использованием таргетного экзомного секвенирования генов, ассоциированных с данной патологией.

### Характеристика детей и методы исследования

В стационаре Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы в рамках научно-исследовательской работы были обследованы 88 пациентов с различными формами эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, задержкой психомоторного и речевого развития. Пациенты были консультированы врачом-генетиком. Проведен генеалогический и синдромологический анализ, составлена карта фенотипа.

В результате анализа данных литературы нами были подобраны 34 основных гена (*ARHGEF9, A2BP1, ARX, CDKL5, CNTNAP2, DLGAP2, FOXG1, GABRG2, GRIN2A, GRIN2B, MAPK10, MECP2, NRXN1, PCDH19, PNKP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN9A, SLC25A22, SLC2A1, SLC4A10, SLC9A6, SPTAN1, STXBPI, SYNGAP1, TCF4, TREX1, UBE3A, ZEB2*), мутации в которых наиболее часто связаны с развитием эпилепсии и эпилептической энцефалопатии у детей. Учитывая клинико-лабораторные данные, а также ранний дебют развития эпилепсии, обследованным пациентам было рекомендовано проведение таргетного экзомного секвенирования отобранных генов.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось с помощью роботизированной системы для выделения и очистки нуклеиновых кислот из различных типов биологического материала с помощью стеклянных магнитных частиц MagNA Pure LC 2.0 согласно протоколу производителя (Roche). Последующее таргетное экзомное секвенирование 34 генов методом высокопроизводительного секвенирования выполнено на анализаторе 454 Sequencing GS Junior (Roche) с использованием олигонуклеотидных зондов NimbleGen. Все этапы пробоподготовки и секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителя оборудования и реагентов (Roche) [5].

Для анализа выявленных в ходе работы измене-

Таблица 1. Гены, ассоциированные с синдромом Айкарди–Гутьерес [3]

Тип	№ по OMIM	Ген	Локализация	Частота встречаемости мутаций генов, ассоциированных с синдромом, %
AGS1	225750	<i>TREX1</i>	3p21.31	21,8
AGS2	610181	<i>RNASEH2B</i>	13q14.3	38,2
AGS3	610329	<i>RNASEH2C</i>	11q13.1	13,9
AGS4	610333	<i>RNASEH2A</i>	19p13.2	6,2
AGS5	612952	<i>SAMHD1</i>	20q11.23	12,5
AGS6	615010	<i>ADAR</i>	1q21.3	7,4
AGS7	606951	<i>IFIH1</i>	2q24.2	Нет данных

ний нуклеотидной последовательности в генах использовались доступные базы данных: OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GeneReviews (NCBI), HGMD (The Human Gene Mutation Database), LOVD (Leiden Open Variation Database), ClinVar (NCBI), ExAC Browser (Exome Aggregation Consortium). С целью предсказания консервативности и степени патогенности, уточнения клинического значения всех выявленных вариантов в генах использовались специализированные интернет-ресурсы: SIFT (Predict effects of nonsynonymous/misense variants) и PolyPhen-2 (prediction of functional effects of human nsSNPs).

Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Родители пациентов, принявших участие в исследовании, были информированы о целях, методах и сроках исследования, а также о возможной публикации полученных результатов.

### Результаты и обсуждение

Проведено клиничко-генетическое обследование 88 пациентов с клинически различными формами эпилепсии, сочетающимися с эпилептической энцефалопатией и задержкой психомоторного и речевого развития. На основании данных клинического осмотра и дифференциальной диагностики у 9 пациентов поставлен предварительный диагноз синдрома Айкарди–Гутьерес. Дифференциальный диагноз проведен между последствиями перенесенного вирусного или аутоиммунного энцефалита и нейродегенеративными заболеваниями, протекающими с эпилептическими припадками, в том числе митохондриальными заболеваниями, метаболическими энцефалопатиями, сопровождающимися развитием кальцификатов в базальных ганглиях, недостаточностью биотинидазы, 3-гидроксиизомаляриевой ацидурией, синдромом Hoeyraal–Hreidarsson (OMIM: 305000, врожденный дискератоз), цереброспинальной микроангиопатией с кальцификатами и кистами. Клинические симптомы у обследованных пациентов представлены в табл. 2.

У 8 пациентов при проведении молекулярно-генетического анализа выявлены нуклеотидные замены в генах *RNASEH2B* и *RNASEH2A* (табл. 3). В результате таргетного экзомного секвенирования в гене *RNASEH2A* у 5 пациентов обнаружена замена с.605T>C; р. Leu202Ser (rs7247284) и у 1 больного – с.615T>A; р. Asp205Glu (rs62619782). Выявленные варианты описаны в доступных базах данных и литературе, представляют собой непатогенные полиморфизмы [8]. При анализе найденных замен с использованием программ предсказания консервативности и патогенности (SIFT и PolyPhen2) rs7247284 и rs62619782 были оценены как доброкачественные, не оказывающие повреждающего действия.

В гене *RNASEH2B* у 2 пациентов была определена нуклеотидная замена (с.859G>T, р. Ala287Ser,

rs144408326), также описанная в доступных базах данных и литературе и представляющая собой нейтральный полиморфизм. Вариант rs144408326 был оценен как доброкачественный согласно SIFT и PolyPhen2.

Принимая во внимание, что у 6 пациентов с фенотипическими проявлениями синдрома Айкарди–Гутьерес патогенных мутаций в исследованных генах (*RNASEH2B* и *RNASEH2A*) найдено не было, необходимо продолжить генетический анализ с целью поиска молекулярных дефектов в других генах, ассоциированных с развитием этого синдрома.

У пациентки 16 лет выявлена вероятно патогенная (likely pathogenic) мутация<sup>1</sup> в гене *RNASEH2B* (с.412C>T, р. Leu138Phe, rs78705382) с повреждающим эффектом согласно SIFT и PolyPhen2 и описанная в доступных базах данных и литературе как один из молекулярных дефектов, приводящий к развитию синдрома Айкарди–Гутьерес [8].

У 1 больного мутаций в 34 генах обнаружено не было. Учитывая клиническую картину заболевания, родителям ребенка рекомендовано проведение хромосомного микроматричного анализа для исключения хромосомных aberrаций, а также секвенирование гена *ADAR*, так как он не входил в группу генов, исследуемых в рамках данного научного проекта.

Гены *TREX1*, *RNASEH2A-B-C* кодируют нуклеазы – ферменты, которые участвуют в разрушении молекул ДНК и РНК [6, 7]. *TREX1* кодирует фермент, участвующий в разрушении ДНК, в то время как *RNASEH2A-B-C* – три отдельных белка, которые функционируют как единый ферментный комплекс под названием RNASEH2, участвующий в разрушении РНК [7]. Мутации в этих генах приводят к нарушению синтеза указанных ферментов, результатом чего является снижение или полное отсутствие нуклеазной активности. Это в свою очередь приводит к накоплению свободных ДНК и РНК в клетках [6], что воспринимается как «вирусная нагрузка» и активирует иммунную систему, повышенную выработку интерферона-α и развитие воспаления в ЦНС, коже, других органах и системах [8–10].

В патогенезе заболевания интерферону-α отводится ведущая роль [8]. Известно, что астроциты являются источником интерферона-α, действие которого связано с сосудистыми изменениями (микроинфарктами в неокортексе и в коре мозжечка в результате микроангиопатии), кальцификацией (базальных ганглиев и периваскулярного пространства мелких сосудов), лейкоцитарной инфильтрацией (диффузной неоднородной демиелинизацией с астроцитозом), которые были выявлены у пациентов при проведении нейровизуализации [9]. В основе вышеописанных повреждений лежит лимфоцитар-

<sup>1</sup> Термин «вероятно патогенная» (likely pathogenic) принят в международных базах данных для обозначения мутаций, клиническая значимость которых не описана или описана у небольшого числа пациентов.

ный васкулит с фибриноидным некрозом и микротромбообразованием. Уровень интерферона- $\alpha$  в ликворе, будучи значительно повышенным в дебюте, в процессе эволюции и стабилизации заболевания может нормализоваться.

Согласно данным литературы при назначении интерферона- $\alpha$  для лечения вирусных гепатитов

или злокачественных новообразований развивается гриппоподобный синдром, сопровождающийся лихорадкой и васкулитными поражениями, схожими с таковыми при синдроме Айкарди–Гутьерес. Пациенты в таких случаях имеют более высокий риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки [11].

Таблица 2. Клинические симптомы у обследованных пациентов

Признаки	Число пациентов
Раннее начало энцефалопатии с судорогами, тенденцией к микроцефалии, спастикой и задержкой психомоторного развития	9
Длительная лихорадка без идентификации инфекционного агента	9
Акродерматит, гипо- или гиперпигментация лица, тыльной поверхности рук и ног (встречающиеся чаще при мутации в гене <i>ADAR</i> )	2
Кальцинаты, лейкодистрофия, атрофия мозга	9
Изменения в ликворе: лимфоцитоз, повышение интерферона- $\alpha$ без подтверждения инфекционного процесса	2 (у 7 нет данных)

Таблица 3. Пациенты с выявленными вариантами в генах *RNASEH2A* и *RNASEH2B*

№ п/п	Возраст пациента	Ген	Обнаруженные замены	Клинические проявления
1.	2 мес	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, р. Leu202Ser	Судороги в 1-е сутки жизни, цитоз в СМЖ 70/3, спастический тетрапарез, псевдобульбарный синдром, экстрапирамидный синдром, грубая задержка психомоторного развития
2.	3 мес	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, р. Leu202Ser	Эпилептические приступы с 3-х суток жизни. Цитоз в СМЖ. Микроцефалия. Задержка психомоторного развития
3.	4 года 10 мес	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921196 (rs62619782) с. 615T>A, р. Asp205Glu	Эпилепсия симптоматическая фокальная, височно-долевая. Первый эпилептический приступ в 1,5 года. Речи нет, стереотипии. Имплантированы сфеноидальные электроды
4.	14 лет	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, р. Leu202Ser	Первый эпилептический приступ в 4 года. Приступы вторично-генерализованные
5.	1 год 7 мес	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, р. Leu202Ser	Эпилептические приступы появились в 8 мес жизни после перенесенной вирусной инфекции. Макроцефалия, диффузная мышечная гипотония, патологические синкинезии, миоклонии, отсутствие реакции на окружающее, астазия–абазия
6.	3 года 6 мес	<i>RNASEH2B</i>	chr13:51530530 (rs144408326) с. 859G>T, р. Ala287Ser	Дебют приступов в возрасте 2 мес 28 дней на фоне гипертермии, инфантильные спазмы. Акродерматит
7.	16 лет	<i>RNASEH2B</i>	chr13:51509111 (rs78705382) с. 412C>T, р. Leu138Phe	Эпилептические приступы с 5 мес жизни. Грубая задержка психо-интеллектуального и речевого развития. Микрокrania, контрактуры крупных и мелких суставов, тетрапарез, стереотипии
8.	1 мес	<i>RNASEH2B</i>	chr13:51530530 (rs144408326) с. 859G>T, р. Ala287Ser	Судороги со 2-х суток жизни, конъюгационная желтуха
9.	3 мес	Не найдено	Не найдено	Эпилепсия симптоматическая, фокальная. Микроцефалия, спастический тетрапарез, задержка физического и психомоторного развития. Акродерматит. КТ: перивентрикулярно в области боковых желудочков и межполушарной щели множественные разнокалиберные петрификаты

Примечание. СМЖ – спинномозговая жидкость

Роль гена *SAMHD1*, кодирующего SAM-домен белка, функционирующего как дезоксирибонуклеотидтрифосфатрифосфогидролаза, в генезе заболевания до конца не ясна [12]. Однако есть предположение, что он имеет важное значение в функционировании иммунной системы, а его мутация приводит к активации процессов воспаления в ЦНС.

Ген *ADAR* кодирует фермент, необходимый для «редактирования» РНК-молекулярно-биологического процесса, при котором информация, содержащаяся в молекуле РНК, изменяется путем химической модификации оснований, например, дезаминированием цитидина в уридин и аденозина в инозин [13].

Несмотря на генетическую гетерогенность, клиническая картина синдрома Айкарди–Гутьерес в целом однотипна. Формы с началом в неонатальном периоде имеют более тяжелое клиническое течение и связаны с высокой смертностью – до 34% больных на первом году жизни [8]. Формы с дебютом после первых месяцев жизни ребенка ассоциируются с повышенной продолжительностью жизни больных с лучшим интеллектуальным потенциалом и более низкой смертностью (8%) [8, 14, 15]. Таким образом, клинически выделяют две формы синдрома – с ранним (около 20% случаев) и поздним началом, что определяет тяжесть неврологических нарушений и соответственно обуславливает прогноз.

По данным литературы, 1/3 случаев с ранним началом заболевания ассоциируется с мутацией в гене *TREX1* и характеризуется высокой летальностью больных на первом году жизни. Дети рождаются с неврологической симптоматикой, увеличением печени и селезенки, отмечается повышение уровня трансаминаз в крови и тромбоцитопения [6]. Очевидно, что клиническая симптоматика мало отличима от таковой при внутриутробных инфекциях, однако даже самое тщательное обследование не позволяет выявить возбудитель. При поздней форме заболевание развивается через несколько недель или месяцев после рождения и нормального периода физического и психомоторного развития ребенка.

Одним из основных симптомов заболевания является эпилепсия, которая развивается приблизительно у 75% пациентов. При этом примерно в половине случаев она резистентна к терапии и у 1/4 больных носит тонико-клонический характер. Наличие и тяжесть эпилепсии не коррелируют с данными нейровизуализации [8].

В первые дни после рождения у четырех наблюдаемых нами пациентов отмечалось выраженное беспокойство, снижение аппетита, проблемы при вскармливании, нарушение сна; периодическая лихорадка без выявленного инфекционного агента, судороги, резистентные к лекарственной терапии. У детей наблюдались грубые нервно-мышечные расстройства, включающие ригидность затылочных мышц (спастические расстройства), изменение тону-

са, особенно в руках (дистония), гипотония мышц.

Кроме того, у пациентов выявлены и другие «не неврологические» симптомы. Самым частым (в 40% случаев, по данным литературы) является поражение кожи с типичной локализацией в области ушных раковин и дистальных отделов конечностей в виде отека, эритемы, что напоминает обморожение; может отмечаться зуд [8, 16] (рис.1). Эти симптомы обусловлены воспалительными изменениями сосудов мелкого калибра и имели место у двух наблюдавшихся пациентов. Дерматит может усиливаться под действием холода. Могут отмечаться также гепатоспленомегалия, проблемы со зрением (глаукома), тугоподвижность суставов, гипотиреоз, сахарный диабет, кардиомиопатия, периферическая демиелинизирующая neuropatia, повышение уровня трансаминаз, транзиторная тромбоцитопения (чаще в дебюте заболевания), гемолитическая анемия, полигаммаглобулинемия.

На «инфекционный» процесс ошибочно указывают такие внесистемные проявления, как тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, повышение уровня трансаминаз и периодическая лихорадка. Данная картина также отмечалась у обследованных нами пациентов.

На компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томограммах (МРТ) головного мозга выявляется повреждение белого вещества (лейкодистрофия), отложение кальция. Эти грубые изменения приводят к тяжелым неврологическим расстройствам [17, 18]. При нейровизуализации обнаруживают следующие характерные изменения:

- атрофия головного мозга (в 94% случаях) с тенденцией к прогрессированию;
- поражение белого вещества – гиподенсивные участки на КТ или гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном режиме МРТ по типу лейкодистрофии с преимущественной локализацией в перивентрикулярной области с возможной кистозной трансформацией в лобной и височной областях. Лейкодистрофия сохраняется в динамике, хотя в двух случаях сообщалось о частичной регрессии изменений в белом веществе;
- кальцификация, как правило, имеет двусторонний характер и затрагивает базальные ганглии (бледный



Рис. 1. Поражение кожи с типичной локализацией в области дистальных отделов конечностей, напоминающие обморожение.

шар, скорлупа, хвостатое ядро и часто зубчатое ядро мозжечка) [1, 18]. В 50–70% случаев кальцинаты обнаруживаются также в белом веществе, в частности в перивентрикулярной области. Они могут быть точечными, более крупными, иметь сливной характер. Однако необходимо отметить, что их количество не определяет тяжесть клинических проявлений и не влияет на прогноз. Динамика может быть разной: кальцинаты могут увеличиваться или уменьшаться. В дебюте заболевания выявляются не всегда. Поэтому кальцификацию структур головного мозга не следует рассматривать как облигатный критерий для постановки диагноза;

- билатеральный стриарный некроз определяется у пациентов с мутацией в гене *ADAR*.

У некоторых больных описана также аномалия мозолистого тела (гипогенезия/атрофия), атрофия ствола и мозжечка.

У обследованных нами пациентов были выявлены следующие изменения:

- умеренное повышение плотности в области базальных ганглиев (у 1);

- множественные разнокалиберные петрификаты (рис.2) в области боковых желудочков и межполушарной щели (у 3);
- частичная агнезия мозолистого тела, гипогенезия мозжечка, пахигирия лобных долей, множественные разнокалиберные петрификаты в больших полушариях и подкорковых ганглиях (у 1);
- диффузное изменение МР-сигнала от белого вещества, субатрофия и атрофия коры больших полушарий (у 2).

У 3 детей патологии при проведении нейровизуализации не обнаружено.

У 2 пациентов первого года жизни был выявлен лимфоцитоз (более 5 клеток/мм<sup>3</sup>) и повышение уровня интерферона- $\alpha$  (более 2 ЕД/мл) в цереброспинальной жидкости. Впервые этот лабораторный критерий описан Р. Lebon, подтверждается другими авторами и предлагается в качестве специфического маркера заболевания [9, 10]. Эти изменения цереброспинальной жидкости соответствуют воспалительному повреждению ткани мозга. Выявляемые изменения более характерны для дебюта заболевания, в после-

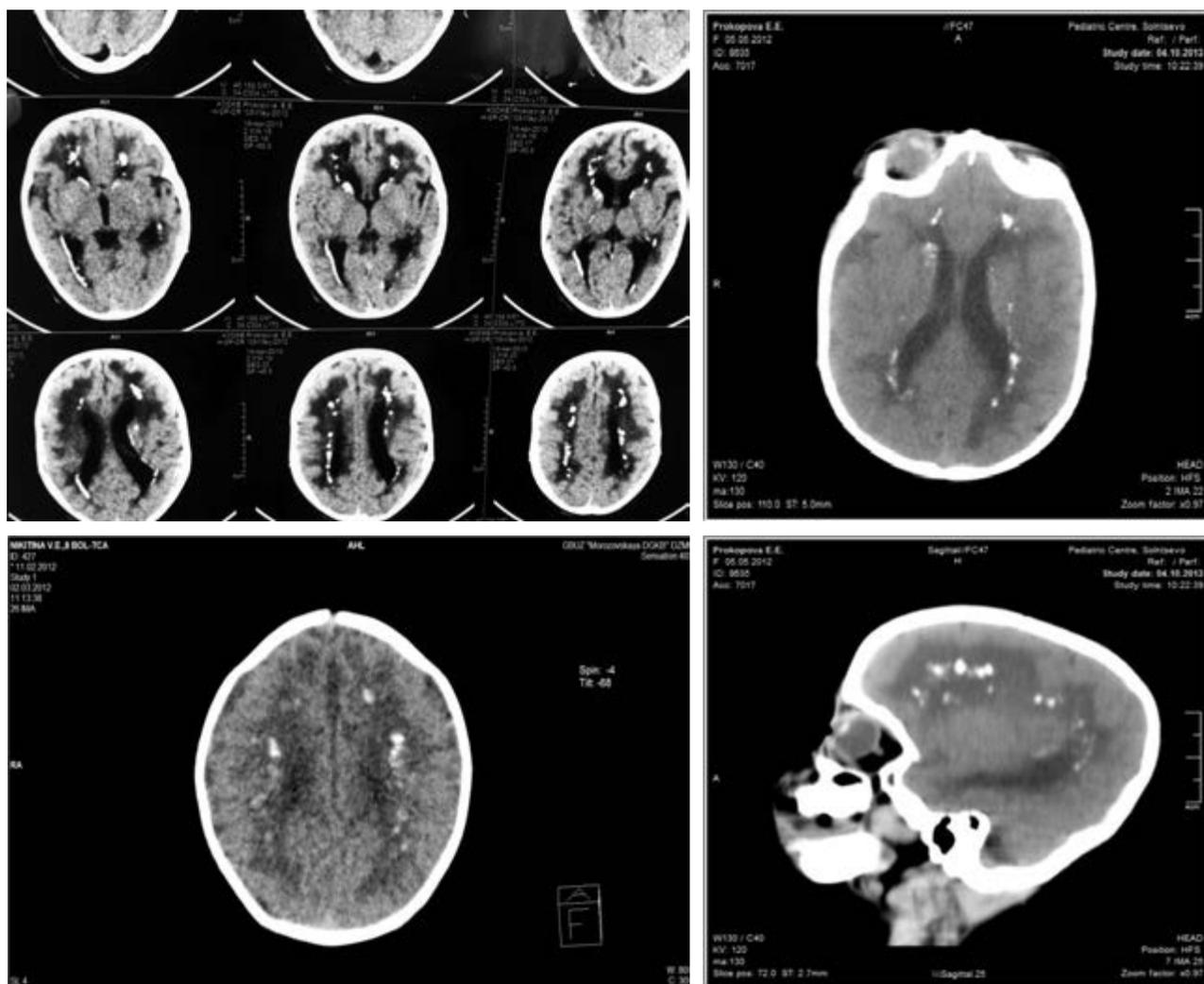


Рис. 2. КТ и МРТ головного мозга. Разнокалиберные множественные петрификаты в области боковых желудочков и межполушарной щели у детей с фенотипическими проявлениями синдрома Айкарди–Гутьерес.

дующем может отмечаться нормализация. Необходимо отметить, что эти два показателя не всегда увеличиваются одновременно. Есть сообщения, что для ранней стадии заболевания характерным является увеличение уровня интерферона- $\alpha$  при нормальном количестве лимфоцитов. В ряде случаев отмечается повышение содержания белка.

В общем анализе крови могут выявляться тромбоцитопения/анемия, в то время как повышение уровня интерферона- $\alpha$  в крови — менее постоянный признак. Значимое повышение наблюдается у детей с ранним началом заболевания и в меньшей степени — при позднем дебюте болезни.

Диагноз синдрома Айкарди—Гутьерес устанавливается на основании совокупности клинических симптомов, характерных изменений в ЦНС (по данным МРТ и КТ), а также в ликворе. Генетическое подтверждение диагноза необходимо, в частности, для проведения пренатальной диагностики при последующих беременностях.

Таким образом, критериями диагноза синдрома Айкарди—Гутьерес являются [1, 2, 9]:

- раннее начало энцефалопатии с психомоторной задержкой, спастикой, экстрапирамидными знаками, судорогами, тенденцией к микроцефалии;
- длительная лихорадка без идентификации инфекционных агентов;
- акродерматит по типу обморожения; дихроматоз (гипо- и гиперпигментация лица и тыльной поверхности рук и ног) при мутации в гене *ADAR*;
- кальцинаты в ЦНС (базальные ядра и белое вещество);
- лейкодистрофия;
- церебральная атрофия;
- изменения в ликворе: лимфоцитоз, повышение уровня интерферона- $\alpha$  без подтвержденной инфекции;
- исключение внутриутробных инфекций, в частности TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес).

Дифференциальный диагноз проводится с внутриутробными инфекциями, митохондриальными цитопатиями, метаболическими энцефалопатиями, сопровождающимися развитием кальцификатов в базальных ганглиях.

Терапия в настоящее время носит исключительно симптоматический характер и включает противоэpileптические препараты, физиотерапию, лечение сопутствующих инфекций, адекватное по калорийности питание, эндокринологический и офтальмологический мониторинг, исключение переохлаждения.

Гормональная терапия и терапия высокими дозами иммуноглобулина не показали своей эффективности. Однако отмечено, что на фоне лечения кортикостероидами происходит снижение уровня интерферона- $\alpha$ .

Прогноз зависит от тяжести симптомов. Ранний дебют заболевания с тяжелыми неврологическими расстройствами ассоциируется с плохим прогнозом и высоким риском смерти больного на первом году жизни. При позднем дебюте заболевания дети умирают в первые 10 лет жизни (8%).

### Заключение

Синдром Айкарди—Гутьерес является генетическим детерминированным заболеванием с тяжелой клинической картиной. Редкость и неспецифичность клинических проявлений, схожесть с другими наследственными болезнями обмена веществ, а также внутриутробными инфекциями значительно затрудняют диагностику.

Приведенные нами клинические описания являются ярким тому примером. Лишь длительное и тщательное наблюдение за ребенком в динамике, результаты нейровизуализации и выделение на основании этого ведущего стойкого клинического симптома (судорожный синдром) позволили нам предположить, что данная тяжелая неврологическая симптоматика обусловлена генетически детерминированным заболеванием. Диагноз может быть установлен с помощью современного молекулярно-генетического анализа — экзомного секвенирования «панели» генов, ассоциированных с эпилепсией. Тем не менее используемый инструментальный метод исследования имеет ряд технологических особенностей и для клинической достоверности найденных вариантов рекомендуется их подтверждение с помощью капиллярного секвенирования. Необходимо отметить также, что нейровизуализация должна в обязательном порядке включать как МРТ, так и КТ головного мозга для получения полного представления об изменениях в ЦНС. Несмотря на то что ДНК-подтверждение диагноза получено только у 1 пациента, мы продолжаем генетические исследования для верификации диагноза, установленного на основании клинико-лабораторных данных.

Не исключено, что спектр генетических нарушений не будет ограничен найденными 7 генами, это лишь начало длинного пути к пониманию патогенеза заболевания. На основании данных литературы, а также приведенных клинических случаев можно сделать вывод, что всем пациентам, имеющим лейкоэнцефалопатию, не связанную с течением нейроинфекции, должно проводиться генетическое исследование с целью выявления наследственных форм заболевания. Современные методы молекулярно-генетического анализа, начиная с узких панелей, сформированных для диагностики ограниченного круга синдромов, и заканчивая полноэкзомным секвенированием, должны полноценно интегрироваться в диагностические алгоритмы.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Goutières F., Aicardi J., Barth P. et al. Aicardi-Goutieres syndrome: an update and results of interferon-alpha studies. *Ann Neurol* 1998; 44: 900–907.
2. Lanzi G., Fazzi E., D'Arrigo S. Aicardi-Goutieres syndrome: a description of 21 new cases and a comparison with the literature. *Europ Paediatr Neurol* 2002; 6: 9–22.
3. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
4. Crow Y., Black D., Ali M. et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutieres syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *Med Genet* 2003; 40: 183–187.
5. Беленикин М.С., Жилина С.С., Мutowин Г.Р. и др. Изучение эпилептических энцефалопатий высокопроизводительным секвенированием панели генов. *Мед генетика* 2015; 14: 2: 21–22 (Belenikin M.S., Zhilina S.S., Mutovin G.R. et al. Study of epileptic encephalopathy by high-sequencing of gene panel. *Med genetica* 2015; 14: 2: 21–22.)
6. Crow Y., Hayward B., Parmar R. et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutieres syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet* 2006; 38: 917–920.
7. Crow Y., Leitch A., Hayward B. et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet* 2006; 38: 910–916.
8. Rice G., Patrick T., Parmar R. et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 713–725.
9. Rice G., Forte G., Szykiewicz M. et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1159–1169.
10. Lebon P., Meritet J., Krivine A. et al. Interferon and Aicardi-Goutieres syndrome. *Europ J Paediatr Neurol* 2002; 6: 47–53.
11. Lee-Kirsch M., Gong M., Chowdhury D. et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2007; 39: 1065–1067.
12. Rice G., Bond J., Asipu A. et al. Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nat Genet* 2009; 41: 829–832.
13. Rice G., Kasher P., Forte G. et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet* 2012; 44: 1243–1248.
14. Abdel-Salam G., El-Kamah G., Rice G. et al. Chilblains as a diagnostic sign of aicardi-goutières syndrome. *Neuropediatrics* 2010; 41: 18–23.
15. Dale R., Gornall H., Singh-Grewal D. et al. Familial Aicardi-Goutières syndrome due to SAMHD1 mutations is associated with chronic arthropathy and contractures. *Am J Med Genet* 2010; 152: 938–942.
16. Tolmie J., Shillito P., Hughes-Benzie R. The Aicardi-Goutieres syndrome (familial, early onset encephalopathy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis). *J Med Genet* 1995; 32: 881–884.
17. Kumar D., Rittey C., Cameron A. et al. Recognizable inherited syndrome of progressive central nervous system degeneration and generalized intracranial calcification with overlapping phenotype of the syndrome of Aicardi and Goutieres. *Am J Med Genet* 1998; 75: 508–515.
18. Barth P.G. The neuropathology of Aicardi-Goutieres syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 27–31.

Поступила 21.12.15