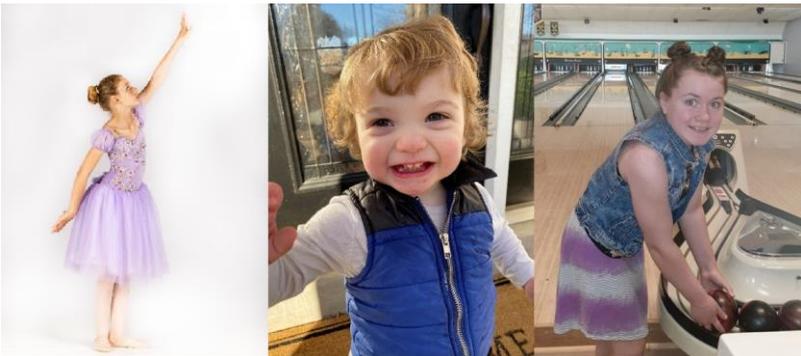




Understanding Chromosome & Gene Disorders

PCDH19- ассоциированная эпилепсия

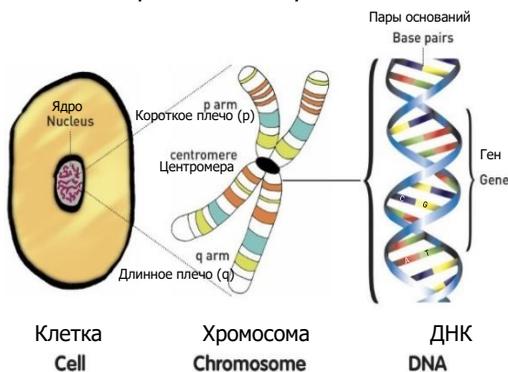


rarechromo.org

Что такое *PCDH19*–ассоциированная эпилепсия?

PCDH19-ассоциированная эпилепсия — редкое генетическое заболевание. Она также известна как *PCDH19*-ассоциированная эпилепсия с кластерными эпилептическими приступами, или как эпилепсия с кластерными эпилептическими приступами, ограниченная женским полом. Хотя в медицинской литературе зафиксировано всего около 300 случаев *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии, предполагается, что она отвечает примерно за 1 % всех случаев проявления эпилепсии в возрасте до 3 лет (Symonds, 2019). Следовательно, с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией сталкиваются тысячи людей по всему миру.

PCDH19-ассоциированная эпилепсия возникает из-за изменения (или утраты) гена *PCDH19*. Изменения гена *PCDH19* также называются патогенными вариантами (так как эти изменения могут влиять на состояние здоровья), в большинстве случаев они приводят к эпилепсии у девочек. Эпилептические приступы, как правило, начинаются в возрасте около 8 месяцев и у большинства детей проявляются к 3 годам. Обычно при этом состоянии происходят повторяющиеся серии приступов, которые продолжаются на протяжении нескольких дней. Затем наступают продолжительные периоды затишья. У девочек с этим заболеванием часто наблюдаются расстройства поведения, трудности в обучении или нарушения интеллекта, которые могут оставаться невыявленными до возникновения эпилептических приступов. У мальчиков тоже может встречаться *PCDH19*-ассоциированная эпилепсия, но очень редко. Это случается, когда мутация гена *PCDH19* происходит в период внутриутробного развития ребенка, уже после зачатия. К середине 2020 года в медицинской литературе со всего мира было описано всего 17 случаев мутации гена *PCDH19* у пациентов мужского пола.



Что такое гены и хромосомы?

Гены представляют собой «инструкции», которыми наш организм руководствуется при выполнении определенных функций, включая контроль роста и развития.

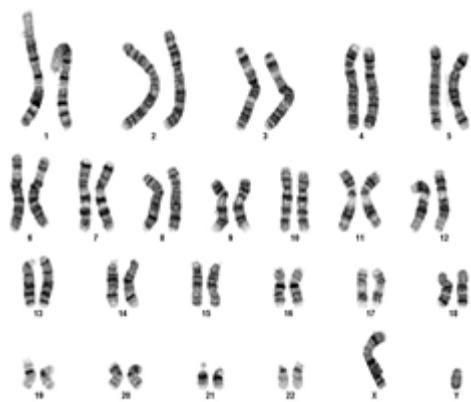
Гены образуют сложную структурную единицу, называемую ДНК. ДНК можно сравнить с «книгой рецептов» для создания живого организма. Это

необычайно длинная молекула, которая с виду напоминает винтовую лестницу. «Ступеньки» этой лестницы состоят из пар азотистых оснований (А-Т и Г-Ц). Порядок оснований А, Ц, Г, Т в молекуле ДНК кодирует свод правил, по которым развиваются клетки и весь организм.

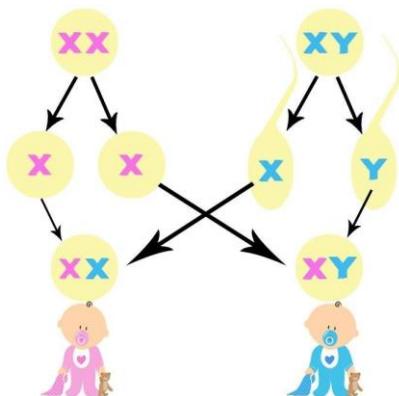
Из-за своей внушительной длины ДНК скручивается в спираль и собирается в хромосому, которая умещается в микроскопических клетках нашего организма. Большинство клеток в организме человека содержат 46 хромосом. Пары хромосом обозначаются номерами от 1 до 22, а хромосомы 23-й пары называются половыми — они определяют биологический пол (мужской или женский). У женщин обычно две X-хромосомы (XX), а у мужчин — по одной X- и Y-хромосоме (XY) (пример набора хромосом представлен на изображении на стр. 3).

Для создания своей уникальной «книги рецептов», состоящей из двух копий большинства генов, мы наследуем 23 хромосомы от матери и 23 — от отца.

Поскольку хромосомы группируются в пары, то и гены в организме представлены в двойном наборе. Таким образом, в парах хромосом с 1 по 22 имеется по две копии каждого гена, а у женщин (XX) по две копии каждого гена содержатся и в X-хромосоме. У мужчин присутствует только одна копия X-хромосомы и, несмотря на то, что в Y-хромосоме содержатся некоторые гены, присутствующие и в X-хромосоме, большая часть генов X-хромосомы не представлена в Y-хромосоме. Поэтому в X-хромосоме у мужчин имеется большой набор генов, присутствующих в единственном экземпляре. *PCDH19* находится в X-хромосоме и у мужчин представлен в единственном экземпляре.



Хромосомные пары 1-22, X и Y (у мужчин)



X-сцепленное наследование

Мальчики (XY) наследуют X-хромосому от матери, а Y-хромосому — от отца.

У девочек две X-хромосомы: одна от матери и одна от отца. Ген *PCDH19* есть у них в обеих X-хромосомах. Несмотря на то, что в клетках женского организма содержится по две X-хромосомы, только одна из них полностью активна. Это происходит за счет процесса **инактивации X-хромосомы**, который не позволяет обеим хромосомам быть полностью активными в пределах одной клетки.

Большинству выявленных на сегодняшний день X-сцепленных заболеваний подвержены мальчики, так как у них всего одна X-хромосома, следовательно — одна копия соответствующего гена. Девочки реже болеют X-сцепленными заболеваниями, поскольку у них присутствует вторая (не поврежденная) X-хромосома.

PCDH19-ассоциированная эпилепсия, наоборот, **встречается в основном у девочек**, когда в одной из двух копий гена *PCDH19* присутствует патогенный генетический вариант. Женщин **называют гетерозиготными** по гену *PCDH19*, поскольку у них есть две разные копии гена *PCDH19* («гетеро» означает «разный, различный», зиготой называется клетка, сформировавшаяся после слияния сперматозоида и яйцеклетки).

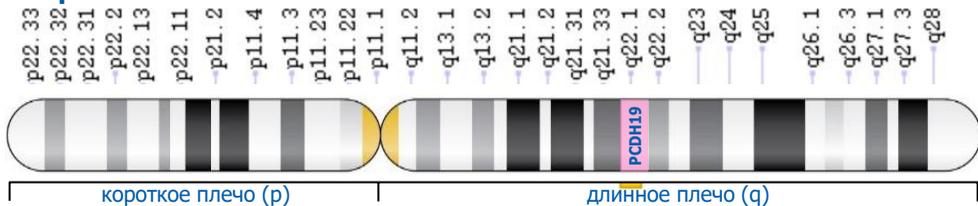
Мальчики, унаследовавшие X-хромосому с мутацией гена *PCDH19*, считаются **здоровыми**. Мужчин **называют гемизиготными** по гену *PCDH19* (то есть в X-хромосоме представлена всего одна копия гена; «геми» означает «половина»).

Здоровый организм мужского пола с мутацией гена *PCDH19* считается носителем *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии (то есть, несмотря на то, что мужчина-носитель сам не болен эпилепсией, он может передать мутировавший ген своему потомству, тогда у детей может развиваться эта болезнь). Если патогенная мутация гена *PCDH19* не передалась **ребенку мужского пола** от родителей, а произошла после слияния генетического материала родителей и далее на этапе раннего развития, то болезнь может проявиться и у мальчиков.

Х-хромосома и ген *PCDH19*

Ген *PCDH19* расположен на длинном плече (q) X-хромосомы 22.1 (он отмечен розовой полосой на рисунке ниже).

Х-хромосома



Ген *PCDH19* кодирует одноименный белок. Если гены представляют собой «инструкции» для клеток, то белки служат для выполнения определенных задач. Белок *PCDH19* важен, потому что при его участии клетки мозга (нейроны) устанавливают связь с другими клетками, а также перемещаются в процессе развития мозга. [Полное название гена *PCDH19* — протокадгерин-19 — отражает функцию самого белка (кальций-зависимая адгезия)].

Для чего нужен белок *PCDH19*?

О функциях белка *PCDH19* известно мало, но предполагается, что этот белок может играть важную роль в формировании мозга на ранних стадиях развития. Так, белок может участвовать во взаимодействии клеток между собой и в их присоединении к соседним клеткам (белок *PCDH19* действует как липучка, удерживая вместе клетки). Белок *PCDH19* может также участвовать в перемещении нейронов (миграция нейронов), во взаимодействии нейронов между собой и с другими видами клеток (установление нейронных связей и нейропластичность), а также может влиять на форму нейронов (морфология нейронов).

Какие генетические изменения вызывают *PCDH19*-ассоциированную эпилепсию?

В локусе гена *PCDH19* может встречаться множество изменений ДНК. На сегодняшний день описано более 140 различных патогенных вариантов гена *PCDH19*. Одни приводят к недостаточной выработке белка в укороченной форме (усеченного белка). Тогда говорят о «мутациях укорочения белка и потере его функциональности».

В результате других мутаций могут изменяться функции вырабатываемых белков. При некоторых видах мутаций белок, за производство которого отвечает поврежденный участок гена, перестает вырабатываться вовсе.

Степень искажения белка зависит от особенностей конкретных патогенных вариантов в гене, а также от того, насколько затронуты кодирующие участки. Кодирующими участками называют части гена, которые содержат информацию о правильной последовательности аминокислот в производимом белке (аминокислоты можно

сравнить с «кирпичиками», из которых строятся белки). Генетические варианты бывают следующих видов:

Миссенс: похож на опечатку в рецепте. Например, «добавьте немного лиса» вместо «добавьте немного риса». При такой мутации последовательность ДНК изменяется и больше не кодирует нужную аминокислоту, в результате чего вырабатывается белок, функции которого могут отличаться от тех, которые он должен был выполнять.

Нонсенс: похож на точку в середине предложения. Например, в рецепте написано «добавьте немного.» вместо «добавьте немного риса». На участке ДНК в этом месте формируется стоп-сигнал (там, где его не должно быть), вследствие чего все последующие аминокислоты не присоединяются к белку. Это означает, что произведенный белок будет короче, чем должен быть, и это повлияет на его функционирование, либо он может вообще перестать вырабатываться (потому что есть механизм, разрушающий белки нестандартной длины).

Сдвиг рамки считывания – такая потеря или прибавление букв в гене, при которой «рецепт» невозможно понять из-за смещения слов и пробелов. В результате как бы теряется смысл предложения. Например, «добавь тенеми оги са» вместо «добавьте немного риса». В этом случае генетический код утрачивает синхронизацию, поэтому для формирования белка отбираются неправильные аминокислоты. В результате полученный белок может функционировать иначе или, чаще, не функционировать вовсе.

Существуют и другие, менее распространенные патогенные варианты *PCDH19*, в том числе различные **делеции**, **инсерции** и **дупликации**.

Большинство патогенных вариантов гена *PCDH19*, выявленных на сегодняшний день (2020 г.), представляют собой миссенс- и нонсенс-мутации, расположенные в начале гена. Кроме того, существуют генетические изменения, выявленные в гене *PCDH19*, которые считаются «**доброкачественными**», то есть изменения в генетическом коде не влекут за собой изменений в структуре белка и, следовательно, не влияют на здоровье и развитие ребенка.

У всех ли девочек с патогенным вариантом в гене *PCDH19* есть проблемы со здоровьем?

Проблемы со здоровьем встречаются не у всех девочек с мутациями в гене *PCDH19*.

Существует такой показатель как **пенетрантность**, который измеряет степень риска развития отклонений у людей с патогенными вариантами. Пенетрантность патогенных вариантов *PCDH19* составляет 90 % (Dibbens, 2008; Kolc, 2020), то есть предполагается, что у 10 % девочек с мутацией *PCDH19* не будет проблем со здоровьем (врачи называют таких девочек «непенетрантными»). До конца не изучено, почему некоторые девочки не подвержены влиянию патогенных мутаций *PCDH19*. Причиной этому может быть как уникальный генетический фон каждого человека, так и, вероятно, уникальный паттерн инактивации X-хромосомы, особенно в развивающемся мозге.

Кроме того, существуют данные, подтверждающие, что более позднее начало эпилептических приступов смягчает степень проявления задержек умственного развития и расстройств поведения. Также известно, что при более частых эпилептических приступах проблемы со здоровьем оказываются более серьезными (Kolc, 2020). Хотя при эпилепсии, вызванной мутацией гена *PCDH19*, как правило, наблюдается нормальное развитие на ранних этапах, приблизительно 20 % детей сталкиваются с задержкой в развитии, которая проявляется еще до начала эпилептических приступов (Kolc, 2020).

Мальчики с патогенным вариантом в гене *PCDH19*

Мальчики, унаследовавшие X-хромосому с нарушением в гене *PCDH19*, не подвержены *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии. Однако мутации в гене *PCDH19*, произошедшие после зачатия и на **ранних этапах развития** мальчика, приводят к такой же ситуации, что и у девочек с патогенным вариантом *PCDH19*. Это происходит потому, что в таком случае часть клеток в организме мальчика содержит непораженный ген *PCDH19*, а часть — пораженный. Это явление называется **«соматический мозаицизм»**, поскольку изменение генетической последовательности происходит в соматической клетке (соматические клетки — это клетки, из которых состоит наш организм), а не в половой (яйцеклетке или сперматозоиде). При этом ткани организма являются мозаичными, то есть в некоторых клетках содержится патогенный вариант гена, а в некоторых — нет.

В ходе сравнения клинической ситуации 8 мужчин с мозаичным вариантом *PCDH19* и 90 женщин с гетерозиготным вариантом *PCDH19* было установлено, что они имеют схожие клинические симптомы и проблемы со здоровьем (Kolc, 2020).

Результаты генетического теста:

При проведении теста в последовательности гена *PCDH19* было обнаружено множество изменений, приводящих к развитию *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии. Секвенирование ДНК (для взрослых пациентов и их детей) проводится в лабораториях молекулярной диагностики. В случае выявления патогенного или вероятно патогенного варианта в *PCDH19* в отчете лаборатории делается соответствующая запись. В некоторых случаях бывает неясно, вызывает ли тот или иной вид мутации какие-либо нарушения в функционировании гена *PCDH19* и кодируемого им белка (такие генетические изменения называются вариантами неизвестной клинической значимости). Возможно, вы получили результат генетического теста, который выглядит примерно так:



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

p.Asp558His (D558H) (GAC>CAC): c.1672 G>C in exon 1 of the *PCDH19* gene (NM_001184880.1)

- p.** обозначает изменение в структуре белка (protein — белок);
- Asp558His** аспарагиновая кислота (аминокислота **Asparatic acid**) в позиции **558** белка была заменена на аминокислоту гистидин (**Histidine**);
- (D558H)** альтернативная запись предыдущего пункта.
 - D** используется для обозначения аспарагиновой кислоты; **H** — для обозначения гистидина;
- (GAC>CAC)** этими буквами обозначается изменение в ДНК.
 - Последовательность нуклеотидов **GAC** была заменена на последовательность **CAC**;
- c.** обозначает то же самое изменение в комплементарной (complementary) последовательности ДНК;
- 1672** последовательность нуклеотидов была изменена в позиции **1672**;
- G>C** нуклеотид Гуанин (**Guanine**) был заменен на Цитозин (**Cytosine**);
- exon 1** изменение последовательности произошло в **1 экзоне** исследуемого гена

PCDH19 название пораженного гена

(NM_001184880.1) код для обозначения примененной контрольной (референсной) последовательности. NM обозначает РНК, кодирующую белок, 001184880 — идентификационный номер, .1 — номер варианта последовательности.

Почему это произошло?

Почти у половины выявленных к настоящему времени (2020) детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией в роду уже были случаи эпилепсии, а патогенный вариант *PCDH19* они унаследовали от одного из родителей. У остальных детей патогенный вариант *PCDH19* появился впервые (*de novo*).

У каждого человека есть изменения в ДНК, которые происходят при копировании хромосом и образовании клеток. У каждого из нас присутствуют генетические варианты, которые не были унаследованы от родителей, большинство из них **безвредны** и не влияют на здоровье и развитие. К генетическому отклонению приводят только изменения в важных последовательностях нуклеотидов ДНК, участвующих в регуляции процесса роста и развития. Такие мутации называются **патогенными**, и на данный момент большинство из них обнаружено в генах, кодирующих важные белки.

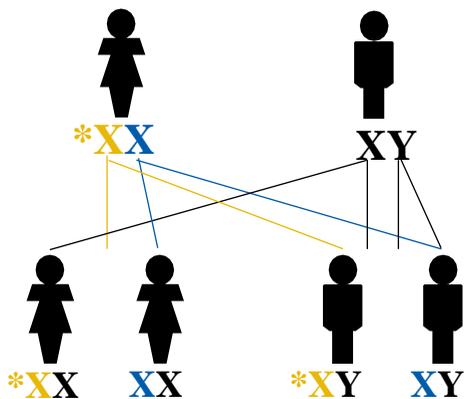
Родителям важно понимать, что они никак не могли предотвратить эти генетические изменения. Изменения гена *PCDH19* не связаны с окружающей средой, диетой или образом жизни, и никакие действия родителей до или во время беременности не могли повлиять на появление изменений в генетическом коде ребенка.

Может ли это произойти снова?

Вероятность рождения еще одного ребенка с редким генетическим заболеванием зависит от того, присутствуют ли генетические изменения в ДНК родителей.

Необходимо установить природу патогенного варианта *PCDH19* — унаследован ли он от матери или от отца, или же появился у ребенка впервые, независимо от генома родителей.

Если патогенный вариант *PCDH19* наследуется от матери



Женщина с мутацией в гене *PCDH19* с вероятностью 50 % передаст своим будущим детям (и дочерям, и сыновьям) либо **неповрежденную X-хромосому**, либо **X-хромосому с повреждением**.

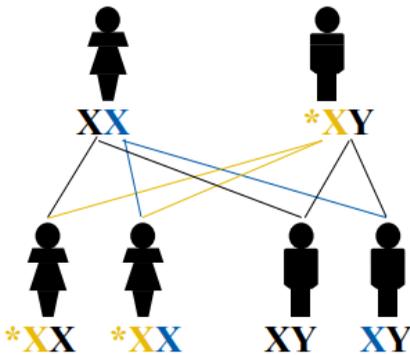
X-хромосома с патогенным вариантом гена *PCDH19

X-хромосома с неповрежденным геном *PCDH19*

В половине случаев дочери унаследуют патогенный вариант и, вероятно, будут **больны**

В половине случаев сыновья унаследуют патогенный вариант, но, скорее всего, будут **здоровы**

Если патогенный вариант *PCDH19* наследуется от отца



Мужчины передают X-хромосому каждой дочери, а Y-хромосому — каждому сыну. Мужчина с патогенным вариантом *PCDH19* передаст свой вариант гена **всем** дочерям. Это значит, что существует высокая вероятность развития у девочек *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии. Поскольку мужчина с патогенным вариантом *PCDH19* передает своим сыновьям Y-хромосому (а не X-хромосому), то они **не** унаследуют отцовскую поврежденную копию гена *PCDH19*.

<p>Все дочери, которые унаследуют патогенный вариант, скорее всего, будут подвержены отклонению</p>	<p>Никто из сыновей не унаследует патогенный вариант гена, следовательно, они не будут подвержены отклонению</p>	<p>*X-хромосома с патогенным вариантом гена <i>PCDH19</i> X-хромосома с неповрежденным геном <i>PCDH19</i></p>
---	---	--

Примерно у половины женщин с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией в семейном анамнезе не наблюдается этой болезни. У большинства из них обнаруживается новый (*de novo*) патогенный вариант *PCDH19*, не унаследованный от родителей. Однако родители могут передать генетическое изменение, даже не зная о его наличии у себя, поскольку иногда генетические мутации присутствуют только в сперматозоидах или яйцеклетках (их или половыми клетками или клетками зародышевой линии), но отсутствуют в остальных клетках организма (называемых соматическими клетками). Такое явление известно как мозаицизм клеток зародышевой линии или **гонадный мозаицизм**. Поскольку патогенный вариант отсутствует в соматических клетках родителей (например в клетках головного мозга), у них не бывает эпилептических приступов или других симптомов *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии. Также изменения гена отсутствуют у них в клетках крови, поэтому результат генетического анализа крови будет отрицательным. В таком случае у пары может родиться еще один ребенок с этим же вариантом гена, даже если генетический тест, сделанный на материале крови, показал, что родители не являются носителями измененного гена. Мозаицизм клеток зародышевой линии встречается **очень редко** (обычно его вероятность оценивается в <5 %). Однако риск рождения следующего ребенка с мутацией гена у пары с мозаицизмом клеток зародышевой линии может сильно варьироваться в зависимости от количества половых клеток, несущих патогенный вариант *PCDH19*. Если мутация возникает на более раннем этапе развития половых клеток, то частота заболевания в потомстве будет выше, поскольку большее количество клеток содержит патогенный вариант *PCDH19*.

В связи с необычным характером наследования *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии важно предлагать семьям комплексное генетическое консультирование, особенно если они планируют еще одну беременность. Их детям, уже во взрослом

возрасте, также должны быть предоставлены консультации. Поскольку для мальчиков, рожденных матерью с патогенным вариантом гена *PCDH19*, вероятность унаследовать мутацию составляет 50 %, отмечается высокий риск рождения у них дочерей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией даже если у них самих отсутствуют ее проявления.

Как часто встречается *PCDH19*-ассоциированная эпилепсия?

Эпилепсия, связанная с мутацией гена *PCDH19*, была впервые клинически описана в 1971 году (Juberg & Hellman, 1971) как раннее наследственное эпилептическое расстройство, проявляющееся при повышении температуры и встречающееся только у женщин. Причинный ген был идентифицирован почти 50 лет спустя в ходе наблюдения все той же семьи, описанной в 1971 году, и еще шести семей с похожими симптомами и типом наследования (Dibbens, 2008). Впоследствии было выявлено несколько мужчин с мозаицизмом гена *PCDH19*, у которых симптомы были схожи с симптомами женщин, которым был диагностирован этот вид эпилепсии.

PCDH19 считается одним из наиболее клинически значимых генов эпилепсии, которая поражает от 15 000 до 30 000 человек в США и около 1000 человек в Австралии (Homan, 2017).

В прошлом проведение генетического тестирования было сложным процессом, занимающим много времени и требующим больших затрат. За последние годы значительно улучшилась диагностика болезней, а также удалось уменьшить затраты на тестирование, что позволило специалистам чаще применять генетическое тестирование. Вероятно, теперь патогенные варианты гена *PCDH19* будут выявлены у большего числа людей.

Недавнее популяционное исследование определило *PCDH19*-ассоциированную эпилепсию как одну из наиболее распространенных моногенных эпилепсий у детей младшего возраста с частотой 1 на 20 600 рожденных девочек (Symonds, 2019).

Можно ли вылечить *PCDH19*-ассоциированную эпилепсию?

На данный момент не существует известных способов лечения эпилепсии, связанной с мутацией гена *PCDH19*. Наблюдение пациентов с эпилепсией должно осуществляться детским неврологом или педиатром, который специализируется на эпилепсии. Ранняя диагностика особенностей развития и поведения, а также коррекция образовательных программ помогут детям полностью раскрыть свой когнитивный и социальный потенциал.

Родителям рекомендуется незамедлительно проконсультироваться с лечащим педиатром или детским неврологом по поводу эпилептических приступов, возможных трудностей в обучении и расстройств поведения, чтобы все эти симптомы можно было корректно диагностировать и назначить соответствующие методы лечения.



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

У некоторых пациентов приступы *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии с трудом поддаются контролю. Опубликованных плацебо-контролируемых исследований пока нет, однако недавнее ретроспективное исследование показало, что леветирацетам оказывает положительный эффект при данном отклонении (Sadleir, 2020).

Ранее было установлено, что у девочек с мутациями гена *PCDH19* наблюдается дефицит стероида естественного происхождения — аллопрегнанолон (Tan 2015). Компания Marinus

Pharmaceuticals в настоящее время проводит клинические испытания препарата ганаксолон, который является синтетическим аналогом аллопрегнанолон.

Дополнительную информацию об этом исследовании можно найти на сайте:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865732?term=ganaxolone&draw=2&rank=3>

Продолжаются исследования потенциальных механизмов и терапевтических методов борьбы с эпилепсией, вызванной мутацией гена *PCDH19*. Семьям рекомендуется посетить сайт о мутациях гена *PCDH19*, созданный в рамках программы «Генетика болезней человека» (Human Disease Genes Website Series) для получения актуальной информации о текущих исследованиях и проектах:

<https://humandiseasesgenes.nl/pcdh19/research-collaboration/>.



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Родители говорят:



“ Она очень любит балет, обожает выступать на сцене. Она влюбилась в балет, увидев импровизированное шоу в местном торговом центре во время праздников, и с тех пор без ума от танцев и красивых костюмов. ”





“ Она любит помогать. Она добра к людям и заботится о них. ”

16-месячный ребенок

“ Она невероятно стойкая, волевая, веселая и ласковая девочка. Если она решила что-то сделать или чему-то научиться, она не сдастся и не позволит приступам и обязательным приемам лекарств помешать ей. После всех эпилептических приступов, госпитализаций, капельниц и заборов крови, которые ей пришлось пережить, она по-прежнему обнимает врачей и медсестер, и в целом она очень счастлива. ”

“ Она любит плавать, загорать, кататься на велосипеде. ”



“Ей нравится помогать маме готовить еду, она обожает природу, рисование и цветы!”



Какие симптомы наблюдаются у людей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией?

Мутации гена *PCDH19* вызывают характерные симптомы. Как правило, у детей с нормальным развитием уже на первом году жизни наблюдаются частые приступы, зачастую вызываемые или усугубляемые жаром. Примерно у 95 % детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией начало приступа связано с повышенной температурой (Kolc, 2019). Происхождение эпилептических приступов обычно имеет фокальный, очаговый характер (то есть они начинаются точно в одной части мозга). Состояние ребенка зависит от того, какая часть мозга поражена.

Дети могут выглядеть испуганными, пребывать в измененном состоянии сознания, которое сопровождается оцепенением или судорогами руки/ноги с одной стороны тела. Во время эпилептических приступов очаг поражения может распространяться и затрагивать оба полушария мозга, что приводит к двустороннему параличу (парализуются обе стороны тела) и судорогам тела и конечностей (такое состояние называется тонико-клоническим эпилептическим приступом). Предотвратить возникновение приступов может быть достаточно трудно, а медикаментозному лечению симптомы эпилепсии часто не поддаются. Эпилепсия может перейти в более легкую форму после первых 10 лет (в среднем после 18 лет), причем многие дети полностью избавляются от приступов (при медикаментозном лечении) в подростковом возрасте (Kolc, 2020).

Процесс роста и развития может быть разным у каждого ребенка. Хотя большинство детей до момента появления первых приступов развиваются нормально, примерно у 20% детей трудности в развитии могут возникать еще до начала приступов. После проявления первых симптомов эпилепсии развитие ребенка может замедлиться, а в некоторых случаях из-за частых приступов дети теряют навыки развития. Примерно 70% людей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией сталкиваются с нарушением

умственного развития разной степени тяжести (от легкой до тяжелой). Нередко встречаются и другие нарушения психического развития, наиболее часто — расстройство аутистического спектра (РАС) и расстройства поведения. В дальнейшем психотические расстройства (при которых восприятие реальности искажается до такой степени, что люди могут видеть, слышать и/или считать реальными несуществующие вещи) затрагивают примерно 20% женщин (Vlaskamp, 2019). Такие когнитивные и поведенческие состояния могут оказывать значительное влияние на качество жизнь людей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией и их семей.

Характерные признаки:

- Эпилепсия
- Задержка в развитии
- Регрессия развития
- Задержка речевого и языкового развития (в тяжелых случаях — отсутствие речи)
- Трудности в обучении
- Задержка умственного развития
- Расстройства аутистического спектра или аутистическое поведение



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Другие возможные проявления:

- Исполнительная дисфункция
- Гиперактивность или синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)
- Obsessions и компульсии или обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)
- Агрессивное поведение
- Психотические расстройства позднего возраста

Беременность и роды

По наблюдениям, у матерей и младенцев с мутациями гена *PCDH19* не возникает дополнительных трудностей во время беременности и родов.

Кормление и рост

В медицинской литературе нет сведений о трудностях при кормлении детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией, хотя некоторые дети могут испытывать затруднения при соблюдении установленного режима приема пищи.



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Из общения с родителями стало известно, что нередко дети отказываются пробовать новые продукты и что, наоборот, иногда еда становится самой важной частью жизни ребенка.

“Нашей дочери, похоже, не интересны такие важные вещи, как учеба, здоровье, цель в жизни. Еда, друзья, видеоигры и iPad для нее важнее всего.”

Дети с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией обычно не сталкиваются с задержкой роста.

Развитие ребенка

Все дети с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией развиваются по-разному, их интеллектуальные способности могут различаться. Нередко наблюдается регрессия развития (то есть потеря уже приобретенных навыков). Регрессия часто происходит в связи с повторяющимися сериями приступов. На ранних стадиях эпилепсии утраченные навыки полностью восстанавливаются в период отсутствия судорог. Со временем при многократном повторении серий приступов возвращение к предыдущему уровню навыков может прекратиться.

Двигательные навыки и уход за собой

Родители некоторых детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией сообщили о задержке двигательного развития у малышей. Это касается способностей сидеть и ходить. Большинство детей с изменениями в гене *PCDH19* начинают сидеть и вставать на ноги в том же возрасте, что остальные дети, или немного позже.

“У неё были слабые мышцы; она стала переворачиваться со спины на живот позже, чем мы ожидали, позже начала сидеть.”

У большинства детей, о которых у *Unique* имеются сведения, крупная моторика развита в соответствии с возрастом. Однако у детей с более тяжелым состоянием уровень овладения этими навыками может отличаться.

В полной мере реализовать свои возможности детям помогают физическая терапия и эрготерапия. Со временем прогнозировать уровень возможностей и способностей ребенка становится проще — после того, как успеет проявиться его индивидуальный характер развития. Большинству детей, о которых нам известно, не требуется помощь в повседневной жизни. Но она может понадобиться в особо тяжелых случаях.

Умственные способности и обучение



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Интеллектуальная недостаточность (ИН) — это термин, который используется для описания существенных ограничений умственной деятельности (выраженных коэффициентом интеллекта (IQ)) и адаптивного поведения (поведенческие паттерны, используемые для адаптации к другим типам поведения и различным ситуациям).

Примерно у 70 % детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией, сведения о которых есть в медицинской литературе, наблюдается ИН разной степени: от умеренной до глубокой у девочек и от

умеренной до тяжелой — у мальчиков.

Нередко родители беспокоятся по поводу обучения их ребенка в школе. Некоторые дети с эпилепсией, вызванной мутацией гена *PCDH19*, могут посещать обычную школу, с дополнительной помощью или без нее, но многим необходимо обучение, скорректированное для детей с особыми потребностями.

Серьезные проблемы интеллектуального характера встречаются крайне редко.

Раннее возникновение приступов (в возрасте до года) может быть связано с более серьезными проявлениями задержки умственного развития. Были проведены исследования, которые выявили взаимосвязь между возрастом возникновения первых приступов и тяжестью протекания заболевания. (Kolc, 2020; Trivisiano, 2018). Чем в более старшем возрасте у ребенка появляются первые судороги, тем меньше у него наблюдается симптомов расстройств аутистического спектра (РАС).

Речь, язык, общение

Уровень развития речевых и языковых навыков у детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией может отличаться, однако явные нарушения речи встречаются довольно редко. Чаще всего у детей наблюдается небольшая задержка речевого развития, у некоторых — ограничения языковых навыков. В наиболее тяжелых случаях дети оказываются неспособны говорить, но они могут выражать чувства и сообщать о своих потребностях другим.

Данная область мало изучена, однако из исследования о влиянии мутаций гена *PCDH19* можно сделать вывод, что задержка развития коммуникативных навыков наблюдается примерно у половины детей. С результатами исследования можно ознакомиться по этой ссылке: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-0803-0>.

Коммуникативные навыки ребенка может оценить логопед. Специалисты помогают развивать речь ребенка при помощи внедрения специализированных средств коммуникации. Они также помогут обеспечить достижение полного коммуникативного потенциала ребенка вне зависимости от его текущих способностей.



Иллюстрация Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Поведение

Хотя полный спектр расстройств поведения у детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией, о которых у нас имеются сведения, в медицинской литературе описан не был, известно, что у таких детей часто наблюдаются поведенческие, социальные и коммуникативные трудности. Их наличие означает, что состояние детей необходимо постоянно отслеживать, а также оказывать помощь их семьям, начиная с самых ранних этапов.

Расстройства аутистического спектра (РАС) часто выявляются у детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией. Признаки РАС были выявлены чуть более, чем у половины обследованных детей. Среди характерных признаков РАС выделяются, например, неприятие изменений в привычном распорядке и нелюбовь к громким звукам. У некоторых детей могут также наблюдаться стереотипные (не целенаправленные) движения, такие как раскачивание или размахивание руками. Их называют еще стимулами.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или характерные для СДВГ признаки, (например, гиперактивность или невнимательность) тоже достаточно распространены. Они были диагностированы примерно у 65 % детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией (Kolc, 2020). Признаки СДВГ проявляются в неспособности сосредоточить внимание на чем-либо или контролировать своё поведение.

Кроме того, дети с СДВГ часто проявляют агрессию, что может быть особенно тяжело для их семей.

Недавно было обнаружено и то, что в возрасте после 11 лет у девочек могут развиваться **психотические расстройства позднего возраста** (Vlaskamp, 2019). Подростки и взрослые с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией должны находиться под тщательным наблюдением из-за риска возникновения возрастных психотических расстройств.

Дефицит исполнительных функций также встречается достаточно часто, и был обнаружен у 70 % обследованных (Kolc, 2020). Под исполнительными функциями подразумевается ряд когнитивных процессов:

- Внимание
- Кратковременная память
- Ингибирование реакций (способность контролировать свои действия и поведение)
- Когнитивная гибкость (способность переключаться с одной задачи на другую, а также адаптироваться к переменам)
- Принятие решений
- Планирование
- Логическое мышление



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Подобные симптомы характерны также для людей с РАС и СДВГ. При *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии могут также быть выявлены обсессии и компульсии.

Обсессии — это навязчивые мысли, желания или образы, которые не покидают человека даже при попытках игнорировать их или противостоять им. Компульсии — это поведенческие или мыслительные акты, которые человек применяет для облегчения дискомфорта, возникающего из-за обсессий.

Обсессии и компульсии обычно являются симптомами обсессивно-компульсивного расстройства, но могут возникать и при других расстройствах (например, при РАС). Недавние исследования показали, что присутствующие у ребенка расстройства поведения существенно влияют на жизнь всех членов семьи (Kolc, 2020).

В зависимости от навыков и способностей ребенка могут стать полезными занятия в группах общения. Это поможет детям справиться с трудностями при общении, позволит им осваивать и развивать важные для жизни навыки. Родители, со своей стороны, могут пройти специальные курсы, где они изучат методы, при помощи которых можно контролировать поведение ребенка, а также узнают, что можно делать, чтобы помочь ребенку развивать навыки коммуникации и взаимодействия с окружающими. Это позволит улучшить эмоциональное состояние детей.

Для регулирования поведения ребенка может применяться и медикаментозное лечение, если расстройства поведения начинают вызывать серьезное беспокойство (например, если ребенок наносит себе телесные повреждения или проявляет агрессию). Подобные формы поведения сильнее проявляются в моменты, когда ребенок испытывает тревогу или сталкивается с коммуникативными трудностями. С тяжелыми поведенческими проблемами помогает бороться поведенческий терапевт или психолог. Специалисты расскажут ребенку о техниках, которые позволят ему справиться с трудностями, вызванными повышенной чувствительностью.

Сон

Дети с генетическими отклонениями чаще других сталкиваются с нарушениями сна. Семьи некоторых детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией сообщали о трудностях с засыпанием, о ранних пробуждениях, а также о бессоннице у своих детей. Причины этих нарушений сна еще до конца не изучены.

В такой ситуации родителям приходится нелегко: ребенка трудно уложить спать, сон у него беспокойный и прерывистый, что приводит к хроническому недосыпанию у родителей и затрудняет выполнение ежедневных задач.

Скорректировать нарушения сна у ребенка можно разными способами. Некоторые родители прибегают к строгому соблюдению распорядка дня, отказу от естественного освещения в спальне или применению гормона мелатонина (этот способ подходит не всем детям, но его можно попробовать в случае серьезных проблем со сном). Кроме того, положительное действие на способность ребенка уснуть ночью могут оказывать физические упражнения в дневное время. В рамках серии практических руководств *Unique* также публикует брошюры, посвященные проблемам со сном. Они размещены в свободном доступе по ссылке: <https://www.rarechromo.org/practical-guides-for-families>.



Иллюстрации Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Судорожный синдром

У всех детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией присутствуют эпилептические приступы (внезапная и непредвиденная электрическая активность мозга). У некоторых из них могут наблюдаться эпилептические приступы сразу нескольких типов. В основном имеют место очаговые приступы, однако случаются и тонико-клонические. Во время приступа дети кажутся испуганными, могут кричать. Они не осознают, что происходит вокруг них. Во время судорог может происходить оцепенение и паралич или подергивание одной из конечностей, которое порой переходит на все тело. Обычно судороги непродолжительны и длятся не дольше нескольких минут, но иногда они происходят сериями, из-за чего ребенок не успевает оправиться между приступами. Для каждой семьи приступы служат источником сильного беспокойства, со стороны могут выглядеть пугающе. Если у ребенка случились судороги, необходимо убрать все лежащие около него предметы, чтобы он не смог себе навредить.

Для устранения судорог и предотвращения последующих серий приступов применяются противоэпилептические препараты. Не на всех они действуют одинаково хорошо, поэтому судороги порой достаточно трудно предотвратить. В медицине существуют данные, что леветирацетам может быть эффективен для облегчения и сокращения судорог. Получить дополнительную информацию об исследовании, посвященном эффективности леветирацетама, можно по следующей ссылке: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379819304404>.

К счастью, часто у людей с эпилепсией со временем происходят улучшения: в подростковом возрасте приступы становятся менее тяжелыми, а их частота сокращается. Некоторые в этот период и вовсе избавляются от судорог.

Терапия:

При постановке диагноза:

Люди с мутацией гена *PCDH19* и их семьи должны быть направлены к врачу-генетику, а также на генетические консультации. Это особенно важно, учитывая необычный X-сцепленный тип наследования.

После постановки диагноза:

Лечение эпилепсии должно проводиться детским неврологом или педиатром, специализирующимся на лечении эпилепсии.

Развитие ребенка должно находиться под контролем педиатра, который сможет дать необходимые направления для ранней оценки когнитивных способностей и на все необходимые виды лечения (включая логопедию, физическую терапию, поведенческую терапию и эрготерапию).

Полезной будет поддержка ребенка во время уроков в школе и после их окончания.

Если ребенок (или его семья) нуждается в поведенческой терапии, необходимо обратиться к психологу или психиатру за помощью на ранних этапах и для получения постоянной поддержки.

Людям с более тяжелым проявлением симптомов могут потребоваться медицинские препараты, корректирующие поведение.

Группы поддержки:

PCDH19 Alliance

Цель PCDH19 Alliance — улучшить жизнь детей с *PCDH19*-ассоциированной эпилепсией, а также жизнь их семей.

Alliance занимается привлечением средств и их распределением на научные исследования, целью которых является поиск более эффективных методов лечения *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии и, в конечном счете, создание препарата для лечения этого состояния. Также организация информирует семьи по вопросам эпилепсии и оказывает им поддержку. Alliance содействует усилиям медицинского сообщества, чтобы ни одна семья не оставалась в неизвестности перед отсутствием диагноза, а также чтобы все нуждающиеся смогли получить доступ к наиболее подходящим для них способам лечения.



Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus

(«Исследуем PCDH19 вместе»)

Insieme per la Ricerca PCDH19 — некоммерческая организация, основанная в Италии, целью которой являются:



- Изучение этого редкого генетического заболевания: *PCDH19*-ассоциированной эпилепсии и борьба с ней.
- Поддержка исследований в области данного отклонения, воплощение в жизнь надежды найти лекарство, способное излечить это непростое заболевание.
- Призыв исследователей делиться информацией и сотрудничать друг с другом:
- Улучшение жизни детей с данным состоянием
- Обеспечение коммуникации семей, члены которых имеют это состояние
- Повышение всеобщей осведомленности путем распространения информации о состоянии

Группы поддержки в других странах и на других языках:

Франция/Французский: <https://pcdh19france.fr/>

Испания/Испанский : [Asociacion epilepsia Rosa \(PCDH19\) www.pcdh19.com](http://Asociacion epilepsia Rosa (PCDH19) www.pcdh19.com)

Фонд The cute syndrome также поддерживает семьи людей с мутацией гена *PCDH19*.
<https://www.thecutesyndrome.com/>

Список использованной научной литературы:

- Dibbens, L. M., Tarpey, P. S., Hynes, K., Bayly, M. A., Scheffer, I. E., Smith, R., Bomar, J., Sutton, E., Vandeleur, L., & Shoubridge, C. (2008). X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nature Genetics*, 40 (6), 776.
- Homan, C. C. (2017). Neurobiology of PCDH19-female epilepsy (Doctoral dissertation).
- Juberg, R. C., & Hellman, C. D. (1971). A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *The Journal of Pediatrics*, 79 (5), 726-732.
- Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Depienne, C., Marini, C., Scheffer, I. E., Møller, R. S., Trivisano, M., Specchio, N., Pham, D., Kumar, R., Roberts, R., & Gecz, J. (2020). A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *Translational Psychiatry*, 10(1):127.
- Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., Ivancevic, A., Roberts, R., Pham, D. H., & Gecz, J. (2019). A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Molecular Psychiatry*, 24 (2), 241-251.
- Sadleir, L. G., Kolc, K. L., King, C., Mefford, H. C., Dale, R. C., Gecz, J., & Scheffer, I. E. (2020). Levetiracetam efficacy in PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 24, 142-147.
- Symonds, J. D., Zuberi, S. M., Stewart, K., McLellan, A., O'Regan, M., MacLeod, S., Jollands, A., Joss, S., Kirkpatrick, M., & Brunklaus, A. (2019). Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*, 142 (8), 2303-2318.
- Tan, C., Shard, C., Ranieri, E., Hynes, K., Pham, D. H., Leach, D., Buchanan, G., Corbett, M., Shoubridge, C., & Kumar, R. (2015). Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Human Molecular Genetics*, 24 (18), 5250-5259.
- Trivisano, M., Pietrafusa, N., Terracciano, A., Marini, C., Mei, D., Darra, F., Accorsi, P., Battaglia, D., Caffi, L., & Canevini, M. P. (2018). Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia*, 59 (12), 2260-2271.
- Vlaskamp, D. R., Bassett, A. S., Sullivan, J. E., Robblee, J., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., & Andrade, D. M. (2019). Schizophrenia is a later-onset feature of PCDH 19 Girls Clustering Epilepsy. *Epilepsia*, 60 (3), 429-440.

Информация и поддержка



Группа поддержки семей с редкими хромосомными нарушениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK
(Соединенное королевство)

Тел: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Присоединитесь к сообществу *UniqUe*, чтобы получать дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с похожей проблемой.

UniqUe — это благотворительная организация, не получающая государственного финансирования. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счет добровольных пожертвований и грантов. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте: <http://www.rarechromo.org/donate>.

Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

PCDH19 Alliance



PCDH19info.org



Эта брошюра была составлена при поддержке PCDH19 Alliance и *Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus*.

Упоминания о веб-сайтах других организации содержатся в этой брошюре *UniqUe* исключительно с целью помочь семьям, нуждающимся в информации. Это не означает, что мы одобряем их содержание или несем за него ответственность.

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, связанным с генетическими диагнозами, терапией и здоровьем необходимо дополнительно проконсультироваться у специалиста. Информация о генетических мутациях меняется очень быстро и, несмотря на то, что в момент публикации этой брошюры представленная здесь информация считается наиболее актуальной, со временем некоторые факты могут изменяться и устаревать. *UniqUe* старается оставаться в курсе всех последних изменений и, по мере необходимости, переиздает уже опубликованные брошюры. Над составлением этой брошюры работали Кристи Колк (медицинский факультет, кафедра медицины и здравоохранения, Университет Аделаиды, Австралия) и благотворительная организация *UniqUe* (AP). Брошюра опубликована под редакцией Доктора Джозефа Геца, старшего научного сотрудника и профессора в области генетики человека (Университет Аделаиды, Австралия). Версия 1, 2020 (AP)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта *UniqUe*. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнила Екатерина Померанцева, врач-генетик, к.б.н. по специальности молекулярная генетика, Тюбинген, Германия. Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © *UniqUe*, 2020