

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-68-77>

CC BY 4.0

EBF3-ассоциированный синдром гипотонии, атаксии и задержки психического развития – маска церебрального паралича (описание клинического случая)

Л.З. Афандиева¹, Д.Д. Гайнетдинова¹, Д.В. И²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49;²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 680000 Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35**Контакты:** Дмитрий Витальевич И i.dima.email@gmail.com

Патогенные нуклеотидные варианты во многих генетических локусах могут вызывать состояния, подобные церебральному параличу. Установление этиологического диагноза имеет важное клиническое значение для оптимального менеджмента заболевания и его лечения.

Представленный семейный случай демонстрирует клинический полиморфизм, ассоциированный с вариантами в гене *EBF3*, нарушающими регуляцию транскрипции. Описанный нами вариант с.703С>Т (р.His235Tyr) в гене *EBF3* приводит к тяжелым двигательным и интеллектуальным нарушениям, имитирующим церебральный паралич. Своевременное выявление моногенных заболеваний, скрывающихся под маской церебрального паралича, поможет в ранние сроки установить диагноз и провести медико-генетическое консультирование для профилактики повторных случаев в семье.

Ключевые слова: церебральный паралич, ген *EBF3*, генетика, секвенирование**Для цитирования:** Афандиева Л.З., Гайнетдинова Д.Д., И Д.В. *EBF3*-ассоциированный синдром гипотонии, атаксии и задержки психического развития – маска церебрального паралича (описание клинического случая). Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):68–77. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-68-77>

EBF3-associated hypotonia, ataxia and delayed development syndrome – the mask cerebral palsy (case report)

L.Z. Afandieva¹, D.D. Gaynetdinova¹, D.V. I²¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;²Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 35 Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk 680000, Russia**Contacts:** Dmitriy Vitalyevich I i.dima.email@gmail.com

Pathogenetic nucleotide variants at many genetic loci can cause conditions like cerebral palsy. Establishing the etiologic diagnosis is clinically important for optimal disease management and treatment.

The presented family case demonstrates a clinical polymorphism associated with variants in the *EBF3* gene that impaired transcription regulation. The described variant c.703C>T (p.His235Tyr) in the *EBF3* leads to severe motor and intellectual disability mimicking cerebral palsy.

Timely detection of monogenic diseases hiding under the mask of cerebral palsy will help to establish a timely diagnosis and conduct medical and genetic counseling to prevent recurrent cases in the family.

Keywords: cerebral palsy, *EBF3* gene, genetics, sequencing**For citation:** Afandieva L.Z., Gaynetdinova D.D., I D.V. *EBF3*-associated hypotonia, ataxia and delayed development syndrome – the mask cerebral palsy (case report). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):68–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-68-77>

Введение

Церебральный паралич (ЦП) — это гетерогенная группа расстройств, сопровождающихся непрогрессирующим нарушением движения и контроля позы, возникающих в результате воздействия повреждающих факторов на развивающийся мозг плода или новорожденного. Частота ЦП составляет 2–3 случая на 1000 детей; высокий риск развития нарушений отмечается среди преждевременно родившихся детей, особенно с низкой массой тела при рождении [1–3]. Выраженная инвалидизация при ЦП обусловлена частым сочетанием двигательных расстройств с когнитивными, коммуникативными нарушениями, эпилепсией, нарушениями зрения и слуха. В зависимости от преобладающих двигательных нарушений принято выделять спастические (диплегия, тетраплегия, гемиплегия), дискинетические (дистония, хореоатетоз) и атаксические формы. Однако общая клиническая картина в некоторых случаях не позволяет выделить определенную форму ЦП согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Особое внимание следует обратить на ряд пре- и перинатальных факторов риска формирования ЦП, включающих недоношенность, многоплодие, задержку внутриутробного развития, внутриутробную инфекцию, плацентарную недостаточность, патологические роды, экстренное кесарево сечение, асфиксию при рождении, аспирационные синдромы, неонатальный инсульт, респираторный дистресс-синдром и многое другое [4]. У 30–40 % пациентов с ЦП определить этиологическую природу не представляется возможным [5]. Нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) является стандартным инструментальным исследованием у детей с первично установленным диагнозом ЦП согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июня 2015 г. № 339н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза диагностики и подбора лечения)». При выполнении МРТ головного мозга чаще визуализируются перивентрикулярное повреждение белого вещества (19 %), диффузное повреждение серого вещества (14 %) и нарушения мозгового кровообращения (11 %) [6, 7]. При этом нормальная нейроанатомия головного мозга визуализируется, по разным данным, у 11–42 % пациентов с ЦП [8, 9]. Вероятно, эта группа пациентов может включать случаи генетически обусловленных заболеваний, представляющих собой фенотипы ЦП. Вышесказанное определяет многолетний интерес к изучению генетических аспектов патогенеза и этиологии данной патологии. Накопленные мировые данные свидетельствуют о высокой частоте генетической природы ЦП (до 10–30 % среди пациентов с ЦП) [10]. В пользу генетической детерминированности ЦП могут свидетельствовать наличие схожих симптомов в семье пробанда, отсутствие явных перинатальных

факторов риска, наличие малых аномалий развития, неврологический дефицит. Близнецовые и семейные исследования выявили сотни генов, в той или иной степени ассоциирующихся с развитием фенотипа ЦП [11, 12]. Так, рядом авторов доказано участие белков EBF (раннего В-клеточного фактора) сразу в нескольких аспектах раннего нейrogenеза: детерминации, миграции и дифференцировке. Белки семейства EBF представляют собой факторы транскрипции, которые регулируют направленную нейрональную спецификацию и дифференцировку плюрипотентных стволовых клеток посредством комбинаторной регуляции транскрипции генов терминальной дифференцировки [13].

С активным внедрением в клиническую практику методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) выявляемость генетических форм ЦП значительно увеличилась. Проведение полногеномного секвенирования у пациентов со спорадическими формами ЦП в 14–53 % случаев позволяет выявить моногенные заболевания [14–19]. По данным разных авторов, патогенные вариации числа копий являются факторами развития фенотипов ЦП в 4–31 % случаев [20–24]. Именно технологии NGS все чаще позволяют обнаружить патогенные варианты в широком спектре генов, участвующих в контроле миграции нейронов и формировании коры, приводящие к нарушениям нейроонтогенеза [25, 26].

В данной статье мы описали семейный случай, включающий 3 пациентов с гетерозиготным патогенным вариантом в гене *EBF3*, ассоциированный с фенотипом ЦП.

Клинический случай

Пробанд — девочка в возрасте 2,5 года (русской национальности, брак не кровнородственный), родилась от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х срочных родов путем экстренного кесарева сечения (многоводие). Масса тела при рождении 3630 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты — 6 баллов, через 5 мин — 8 баллов. Переведена в отделение патологии новорожденных с направительным диагнозом: «Церебральная ишемия с синдромом мышечной дистонии, неонатальная желтуха». Голову держит с 4 мес, садится с 11 мес, выполняет шаговые движения при основательной поддержке с 18 мес.

При осмотре в возрасте 2,5 года: обращенную речь понимает частично, на свое имя откликается эпизодически; экспрессивная речь преимущественно лепетная. Невербальный интеллект и концентрация внимания снижены. Эмоции малодифференцированы, поведение адекватное. Циркадный ритм не нарушен. Моторные навыки: двигательная активность снижена, повороты головы не ограничены, самостоятельно садится и сидит, осанка вялая, руки поднимает до вертикального уровня с трудом, мелкая моторика слабая, самостоятельно не встает, не ползает, не ходит, при вертикализации опора слабая,

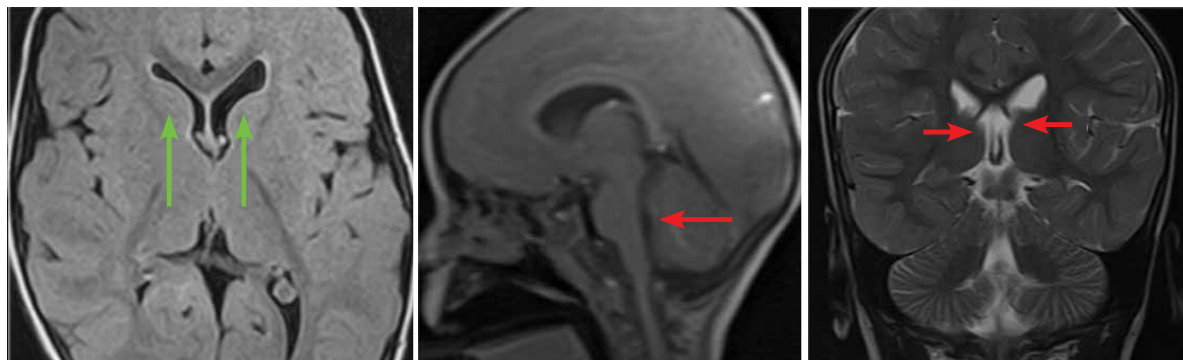


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пробанда, режим T2. Визуализируются легкое расширение верхней мозжечковой цистерны (отмечено красными стрелками), признаки перивентрикулярной лейкомаляции (отмечены зелеными стрелками)

Fig. 1. Results of magnetic resonance imaging of the brain of the proband, T2 mode. Mild dilation of the superior cerebellar cistern (red arrows), signs of periventricular leukomalacia (green arrows) are visualizing

не удерживает массу тела. Вне помещения перемещается в детской коляске. Навыки самообслуживания по возрасту не развиты. Пассивные движения в полном объеме. Суставы не изменены. Правосторонний сколиоз грудного отдела I степени. Общая гипотрофия. Определяются стойкий двусторонний конвергирующий страбизм, гипотония мимической, артикуляционной мускулатуры (опущенные щеки, нависшие веки, опущенная нижняя губа) и скелетных мышц. Рекурвация в крупных суставах, положительный симптом Оршанского. Мышечная сила: тазовый пояс — 1 балл, нижние конечности — 2 балла, верхние конечности — 3 балла. Симметричная равномерная сухожильная гиперрефлексия. Патологические кистевые и стопные рефлексы с обеих сторон. Координаторных и чувствительных нарушений нет. Тазовые функции: центральные в стадии формирования, периферические не нарушены.

Фенотип: вытянутое лицо, высокий лоб, гипотелоризм, глубоко посаженные глаза, голубые склеры, высокая переносица, маленькие низко расположенные уши, приращенные мочки ушей, короткий подбородок, микрогнатия.

В возрасте 2 лет проведена МРТ головного мозга, отмечены признаки перивентрикулярной лейкомаляции, единичного очага глиоза левой лобной доли, арахноидальной кисты левой височной доли, невыраженного расширения верхней мозжечковой цистерны, умеренных атрофических изменений зрительных нервов (рис. 1).

Мальчик в возрасте 3,5 года — брат пробанда (сисб). Ребенок от 1-й, неотягощенной беременности, 1-х родов на сроке 36 нед (тазовое предлежание) путем экстренного кесарева сечения. Масса тела при рождении 4125 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты — 4 балла, через 5 мин — 5 баллов, через 10 мин — 6 баллов. Интранатальная асфиксия, нарастающая дыхательная недостаточность, в связи с чем ребенок был переведен в отделение реанимации, где находился на искусственной вентиляции легких в течение 2 дней. Из родильного дома выписан на 5-й день жизни. На 1-м году жизни наблюдался неврологом с диагнозом: «Последствия гипоксически-ишемического по-

ражения центральной нервной системы, синдром двигательных нарушений». Психоречевое и моторное развитие на 1-м году жизни протекало с грубой задержкой.

На момент осмотра в возрасте 3,5 года: реакция на осмотр спокойная, контакт с ребенком формальный, использует указательный жест. В экспрессивной речи звуки и слоги, понимание обращенной речи нарушено, зрительного контакта нет. Невербальный интеллект не соответствует возрасту. Эмоции малодифференцированы. Циркадный ритм не нарушен. Двигательная активность снижена, голову держит с 3 мес, но самостоятельно не садится, не стоит, не ползает, не ходит, сидит при подсаживании, осанка вялая, при вертикализации опоры нет, мелкая моторика не развита, вне помещения перемещается в детской коляске. Навыки самообслуживания по возрасту не выполняет. Гипотрофия I–II степени. Костно-мышечная система без деформаций, суставы не изменены. Пассивные движения в полном объеме, увеличенный объем пассивных движений в мелких суставах кисти. Взгляд фиксирует, за предметами следит. Глазные щели равные. Двусторонний конвергирующий страбизм. Звуки локализует поворотом головы. Лицо симметрично, рот приоткрыт. Нёбный, глоточный рефлексы высокие. Голос тихий. Глохнет протертую пищу, твердой — поперхивается. Мышечный тонус диффузно снижен. Гипотония мимической мускулатуры (нависшие веки, опущенная нижняя губа). Позвоночник несколько отклонен от средней линии, небольшая асимметрия надплечий, треугольников талии. Мышечная сила: тазовый пояс — 0 баллов, нижние конечности — 1 балл, верхние конечности — 2 балла. Сухожильные рефлексы высокие, симметричные. Патологические рефлексы кистевые и стопные с обеих сторон. Функции тазовых органов не нарушены, контроль функций снижен.

Фенотип: вытянутое лицо, высокий лоб, прямые брови, гипотелоризм, глубоко посаженные глаза, голубые склеры, высокая переносица, маленькие, низко расположенные уши, приращенные мочки ушей, короткий подбородок, микрогнатия, зубная диастема.

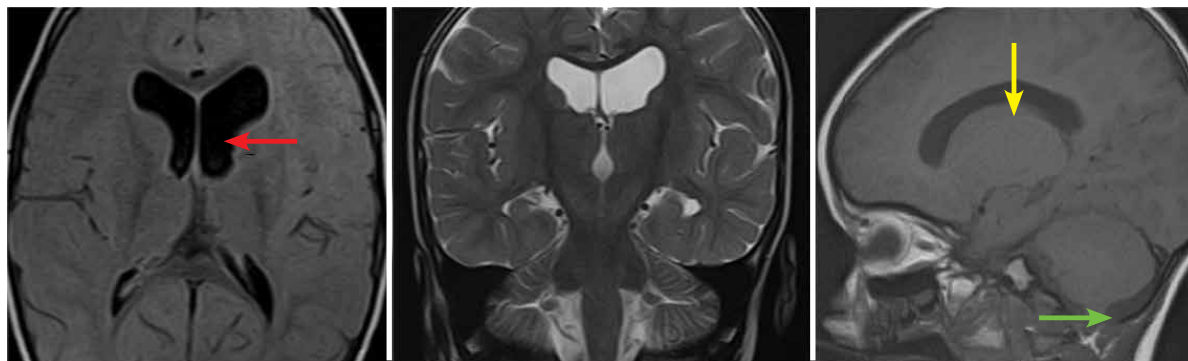


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга сибса, режим T1. Визуализируются вентрикуломегалия (отмечена красной стрелкой), умеренно выраженные перивентрикулярные глиозные изменения, расширение ретроцеребеллярного пространства, гипоплазия мозжечка (отмечены зеленой стрелкой), гипоплазия мозолистого тела (отмечена желтой стрелкой)

Fig. 2. Results of magnetic resonance imaging of the brain of the sib, T1 mode. Ventriculomegaly (red arrow), moderately pronounced periventricular gliosis, widening of the retrocerebellar space, hypoplasia of the corpus callosum (green arrow), and hypoplasia of the cerebellum (yellow arrow) are visualizing

При осмотре офтальмолога в возрасте 1 года: гиперметропия слабой степени справа, астигматизм, частичная атрофия зрительных нервов.

При анализе крови отмечалось незначительное повышение уровня лактата до 1,84 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л). В возрасте 3 лет 2 мес проведена рутинная электроэнцефалография: в состоянии активного бодрствования отмечаются дезорганизованность фоновой биоэлектрической активности мозга, замедление основной активности мозга, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

По данным МРТ головного мозга в возрасте 2 лет 9 мес: вентрикуломегалия, умеренно выраженные перивентрикулярные глиозные изменения, расширение периваскулярных пространств Вирхова—Робина, мелкий очаг кистозной трансформации в шишковидной железе, гипоплазия мозолистого тела, умеренное расширение ретроцеребеллярного пространства за счет гипоплазии мозжечка (рис. 2).

Мать пробанда и сибса, 31 год. Признана инвалидом с детства по поводу ДЦП. В неврологическом статусе: глазодвигательные нарушения (конвергирующий страбизм, горизонтальный мелкоамблиопический нистагм), речевые расстройства (мозжечковая дизартрия), двигательные нарушения (тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях, диффузная мышечная гипотония, GMFCS II) и выраженный когнитивный дефицит.

Фенотип: брахицефалическая форма черепа, высокий лоб, эпикант, маленькие уши, приращенные мочки ушей, короткий широкий подбородок, прогнатия, зубная диастема.

По данным МРТ головного мозга отмечаются единичные мелкие супратенториальные очаги глиоза, неоднородная структура гипофиза очагового характера.

С учетом вышеизложенного клинко-генеалогического анамнеза семьи сходство клинических проявлений позволило заподозрить семейный случай ЦП и начать поиск его генетической причины.

Проведено панельное секвенирование пробанда («Большая неврологическая панель», лаборатория «Геномед»),

обнаружен гетерозиготный вариант с неизвестным клиническим значением в гене *EBF3* (с. 703C>T (p.His235Tyr), ENST00000368648). При анализе сегрегации в семье с помощью секвенирования по Сэнгеру выявлен аналогичный вариант в гене *EBF3* у матери и сибса, у отца вариант не обнаружен (клинически здоров, 36 лет).

На основании клинической картины, результатов инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования установлен молекулярный клинический диагноз у пробанда, сибса и их матери: «Синдром гипотонии, атаксии и общей задержки развития, ассоциированный с гетерозиготным вариантом в гене *EBF3*».

Варианты в гене *EBF3*, локализованном на хромосоме 10q26.3, зарегистрированы в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man) и представлены как причина формирования неврологического синдрома, характеризующегося врожденной гипотонией, задержкой психомоторного развития, умственной отсталостью с задержкой речи и атаксией, часто связанной с гипоплазией мозжечка (Hypotonia, Ataxia, and Delayed Development Syndrome (HADDs); OMIM: 617330). Белок EBF3 представляет собой фактор транскрипции, который экспрессируется в клетках Кахалы—Ретциуса, ранних нейронах, заселяющих маргинальную зону коры головного мозга в кортикогенезе, и по всей площади мозга уже через 11,5 сут после зачатия [27]. Белок EBF3 гетеродимеризуется с EBF2, который играет роль в миграции клеток Пуркинью и формировании зачатков мозжечка [27]. По данным ряда авторов, EBF3 является прямой мишенью фактора транскрипции гена *ARX* (Aristaless related homeobox), который вовлечен в нарушения развития нервной системы как со структурными аномалиями головного мозга, так и без них [28].

В мировой литературе имеются единичные публикации с описанием пациентов с HADDs (см. таблицу). Первое описание 10 пациентов из 9 неродственных семей было опубликовано F.L. Harms и соавт. в 2017 г.

Краткое клиническое и молекулярно-генетическое описание пациентов с HADDs (собственное наблюдение и описание в мировой литературе)
Summary of clinical and molecular findings in patients with HADDs (personal case report and descriptions in the world literature)

Источник Reference	Обнаруженный вариант в гене <i>EBF3</i> Detected variant in <i>EBF3</i>	Возраст на момент обследования Age at time of examination	Задержка психомо- торного развития Psychomotor delay	Нарушение интеллек- туального развития Intellectual disability	Магнитно-резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Атаксия Ataxia	Ходьба без поддержки Unassisted walking	Мышечный тонус Muscle tone
Собствен- ное на- блюдение Personal case report	с.703C>T (p.His235Tyr)	2 года 6 мес 2 years 6 months	+	+	Перивентрикулярная лейкомаляция, рас- ширение верхней мозжечковой цистерны, атрофические изменения зрительных нервов Periventricular leukomalacia, dilation of the superior cerebellar cistern, optic atrophy	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	с.703C>T (p.His235Tyr)	3 года 6 мес 3 years 6 months	+	+	Вентрикуломегалия, перивентрикулярные гли- оз, гипоплазия мозолистого тела и мозжечка Ventriculomegaly, periventricular gliosis, hypoplasia of the corpus callosum and hypoplasia of the cerebellum	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	с.703C>T (p.His235Tyr)	31 год 31 years	Нелоступно Not available	+	Единичные мелкие супратенториальные очаги глиоза, неоднородная структура гипо- физа очагового характера Single small supratentorial foci of gliosis, heteroge- neous structure of the pituitary gland of focal character	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
E. Nishi et al., 2021	с.471C>A (p.His157Gln)	7 лет 1 мес 7 years 1 months	+	+	Мозжечковая гипоплазия или атрофия Cerebellar hypoplasia or atrophy	+	48 мес 48 months	Гипотония Hypotonia
E. Nishi et al., 2021	с.486-2A>G (p.?)	10 лет 8 мес 10 years 8 months	+	+	Норма Normal	+	36 мес 36 months	Гипотония Hypotonia
	с.488G>A (p.Arg163Gln)	2 года 11 мес 2 years 11 months	+	+	Норма Normal	-	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	с.625C>T (p.Arg209Trp)	4 года 3 мес 4 years 3 months	+	+	Мозжечковая гипоплазия Cerebellar hypoplasia	+	36 мес 36 months	Гипотония Hypotonia
	10q26.2q26.3 del	4 года 10 мес 4 years 10 months	+	+	Норма Normal	+	20 мес 20 months	Гипотония Hypotonia
E. Nishi et al., 2021	10q26.13 q26.3 del	5 лет 8 мес 5 years 8 months	+	+	Постгеморрагические изменения в левой лобной доле Changes after left frontal lobe hemorrhage	+	38 мес 38 months	Гипотония Hypotonia
	10q26.11q26.3 del	2 года 5 мес 2 years 5 months	+	+	Пахигиярия Pachygyria	-	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	10q26.2q26.3 del	17 лет 5 мес 17 years 5 months	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	+	42 мес 42 months	Гипотония Hypotonia

Продолжение таблицы
Continuation of table

Источник Reference	Обнаруженный вариант в гене <i>EBF3</i> Detected variant in <i>EBF3</i>	Возраст на момент обследования Age at time of examination	Задержка психомо- торного развития Psychomotor delay	Нарушение интеллек- туального развития Intellectual disability	Магнитно-резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Атаксия Ataxia	Ходьба без поддержки Unassisted walking	Мышечный тонус Muscle tone
A.J. Tanaka et al., 2017	c.191A>C (p.Lys64Thr)	2 года 6 мес 2 years 6 months	+	+	Недоступно Not available	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	c.244delG (p.Val82TrpfsX50)	24 года 24 years	+	+	Норма Normal	–	24 мес 24 months	Гипотония Hypotonia
	c.471C>A (p.His157Gln)	10 лет 10 years	+	+	Норма Normal	–	36 мес 36 months	Гипотония Hypotonia
	c.486-1G>A (IVS5-1G>A)	11 лет 11 years	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
A.J. Tanaka et al., 2017	c.616C>T (p.Arg206X)	11 лет 11 years	+	+	Небольшая шизенцефалическая расщелина в правой височной доле и замедленная мие- линизация в возрасте 2 лет Small schizencephalic cleft in right temporal lobe and delayed myelination at age 2 years	+	14 мес 14 months	Гипотония Hypotonia
	c.626G>A (p.Arg209Gln)	1 год 3 мес 1 years 3 months	+	–	Аномалия в белом веществе левой лобной части головного мозга, выпячивание сосоч- ков правого зрительного нерва Abnormality in left frontal cerebral white matter; protuberance of right optic papilla	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
A.J. Tanaka et al., 2017	c.1402_1414del13 (p.Thr464ProfsX10)	4 года 4 years	+	+	Норма Normal	+	24 мес 24 months	Гипертония в проксималь- ных мышцах нижних ко- нечностей Hypertonia in hips
F.L. Harms et al., 2017	c.625C>T (p.Arg209Trp)	9 лет 3 мес 9 years 3 months	+	+	Норма Normal	+	Недоступно Not available	Норма Normal
	c.625C>T (p.Arg209Trp)	3 года 4 мес 3 years 4 months	+	+	Недоступно Not available	+	Недоступно Not available	Норма Normal

Окончание таблицы
End of table

Источник Reference	Обнаруженный вариант в гене <i>EFB3</i> Detected variant in <i>EFB3</i>	Возраст на момент обследования Age at time of examination	Задержка психомо- торного развития Psychomotor delay	Нарушение интеллек- туального развития Intellectual disability	Магнитно-резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Атаксия Ataxia	Ходьба без поддержки Unassisted walking	Мышечный тонус Muscle tone
F.L. Harms et al., 2017	c.913C>T (p.Gln305*)	5 лет 9 мес 5 years 9 months	+	+	Норма Normal	+	Недоступно Not available	Гипотония в раннем детстве Hypotonia normal in early childhood
	c.196A>G (p.Asn66Asp)	16 лет 6 мес 16 years 6 months	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	+	Недоступно Not available	Норма Normal
	c.1101+1G>T (p.?)	4 года 6 мес 4 years 6 months	+	+	Норма Normal	Недоступно Not available	Недоступно Not available	Туловищная гипотония Truncal hypotonia
F.L. Harms et al., 2017	c.530C>T (p.Pro177Leu)	2 года 7 мес 2 years 7 months	+	+	Норма Normal	+	Недоступно Not available	Туловищная гипотония Truncal hypotonia
	c.422A>G (p.Tyr141Cys)	1 год 11 мес 1 years 11 months	+	+	Норма Normal	–	Недоступно Not available	Гипотония Hypotonia
	c.512G>A (p.Gly171Asp)	13 лет 13 years	+	+	Норма Normal	Широкая база ходь- бы, дис- тоническая походка Wide-based bent knee, dystonic gait	Недоступно Not available	Гипотония с переходом в дистонию Hypotonia as infant, dystonia now
F.L. Harms et al., 2017	c.907C>T (p.Arg303*)	25 лет 25 years	+	+	Недоступно Not available	–	Недоступно Not available	Норма Normal
	c.469_477dup (p.His157- Ile159dup)	3 года 5 мес 3 years 5 months	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	Недоступно Not available	Недоступно Not available	Туловищная гипотония Truncal hypotonia

Клинические особенности, характерные для всех пациентов, включали нарушение интеллектуального, речевого и моторного развития. Атаксия отмечалась у 6 пациентов, эпилепсия — у 2. По данным МРТ головного мозга гипоплазия червя мозжечка обнаружена только у 2 пациентов. Лицевой дисморфизм был неспецифичный, часто встречались такие черты, как длинное лицо, высокий лоб, высокая переносица, прямые брови, косоглазие, короткий и широкий подбородок [29]. Немного позже было описано еще 8 пациентов с HADDs. У всех детей наблюдалось нарушение нейropsychического развития, которое варьировало от легкой до тяжелой степени, у некоторых отмечались нарушения поведения. У 6 пациентов наблюдалась атаксия, но по данным МРТ головного мозга аномалии мозжечка имели место только у 3 пациентов. У большинства отмечался невыраженный лицевой дисморфизм (например, широкая переносица, гипертелоризм, синофриз и глубоко посаженные глаза) [13]. В другом исследовании представлены еще 7 неродственных пациентов в возрасте от 1 до 24 лет. Все они имели схожие клинические признаки: глобальную задержку развития или умственную отсталость, мышечную гипотонию и атаксию, многие пациенты демонстрировали аутизм и/или синдром дефицита внимания с гиперактивностью и поведенческие аномалии, включая неустойчивый зрительный контакт, самоповреждающее поведение или сниженную болевую чувствительность. Большинство пациентов имели характерный фенотип: треугольное лицо, синофриз, маленькие уши, высокое нёбо и большие зубы, поперечную ладонную складку. По данным МРТ головного мозга отмечались гипоплазия червя мозжечка, незавершенная миелинизация, лейкопатия лобных долей головного мозга [30]. В 2021 г. описаны 8 японских пациентов с HADDs. У всех пациентов наблюдались мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. Атаксия была обнаружена у большинства из них. В группе пациентов с протяженной делецией 10q26 отмечались более грубые нарушения моторных навыков. Нарушение интеллектуального развития наблюдалось у всех пациентов, варьируя от легкой до тяжелой степени. По данным МРТ головного мозга диагностировалась гипоплазия или атрофия мозжечка [31].

В нашем описанном клиническом случае у всех пораженных членов семьи наблюдается фенотипическое сходство: вытянутое лицо, высокий лоб, маленькие

ушные раковины, приращенные мочки ушей, короткий широкий подбородок и микрогнатия. У данных пациентов отмечаются мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, нарушение развития речи, когнитивный дефицит, нарушение двигательных функций. Дебют заболевания с младенческого возраста, что маскировало заболевание под гипоксически-ишемическую энцефалопатию новорожденных. Степень выраженности клинических проявлений в данной семье разная: пробанд делал самостоятельные шаги при основательной поддержке, но при этом к возрасту 2 лет 6 мес у него произошел регресс навыка самостоятельной ходьбы, у ребенка отмечается тетрапарез, но более выраженный в нижних конечностях, при этом у сибса тетрапарез более грубый, с минимальной разницей в конечностях и нет ходьбы при основательной опоре, в то время как мать сибсов передвигается самостоятельно с поддержкой. По данным МРТ головного мозга только у сибса выявлена гипоплазия мозжечка, что может объяснять более выраженные клинические проявления.

С учетом нашего представленного семейного случая и описаний в мировой литературе можно сделать вывод, что значительные нарушения в развитии психомоторных навыков с мышечной гипотонией и атаксией, диагностированные в младенчестве или раннем возрасте, могут быть диагностическими маркерами HADDs с дальнейшей верификацией с помощью молекулярно-генетических методов.

Таким образом, ЦП является в большей степени собирательным, нежели диагностическим понятием, потенциально объединяющим разнообразные заболевания, этиология которых не всегда однозначна, и в каждом случае ЦП имеет конкретную первичную причину. Это создает большие трудности для лечения и реабилитации ребенка, прогноза его жизни, для профилактики повторных случаев заболевания в семье. Наличие недифференцированных нарушений моторного развития и поддержания позы без четких МРТ-признаков, сочетание ЦП с пороками развития головного мозга, задержкой нейropsychического развития и особенно повторные случаи ЦП в семье служат поводом для исключения генетической природы заболевания с использованием технологий NGS. В связи с этим всем врачам педиатрического профиля следует сохранять клиническую настороженность в отношении генетических фенотипов ЦП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wimalasundera N., Stevenson V.L. Cerebral palsy. *Pract Neurol* 2016;16(3):184–94. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001184
2. Korzeniewski S.J., Slaughter J., Lenski M. et al. The complex aetiology of cerebral palsy. *Nat Rev Neurol* 2018;14(9):528–43. DOI: 10.1038/s41582-018-0043-6
3. Novak I., Morgan C., Adde L. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr* 2017;171(9):897–907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
4. McIntyre S., Taitz D., Keogh J. et al. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(6):499–508. DOI: 10.1111/dmcn.12017
5. Fahey M.S., MacLennan A.H., Kretzschmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(5):462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363
6. Reid S.M., Dagia C.D., Ditchfield M.R. et al. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(3):222–32. DOI: 10.1111/dmcn.12228
7. Ferriero D.M. The vulnerable newborn brain: Imaging patterns of acquired perinatal injury. *Neonatology* 2016;109(4):345–51. DOI: 10.1159/000444896
8. Horber V., Sellier E., Horridge K. et al. The origin of the cerebral palsies: Contribution of population-based neuroimaging data. *Neuropediatrics* 2020;51(2):113–9. DOI: 10.1055/s-0039-3402007
9. Numata Y., Onuma A., Kobayashi Y. et al. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(2):167–72. DOI: 10.1111/dmcn.12013
10. Jin S.C., Lewis S.A., Bakhtiari S. et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy [published correction appears in *Nat Genet* 2021;53(3):412]. *Nat Genet* 2020;52(10):1046–56. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1
11. Mohandas N., Bass-Stringer S., Maksimovic J. et al. Epigenome-wide analysis in newborn blood spots from monozygotic twins discordant for cerebral palsy reveals consistent regional differences in DNA methylation. *Clin Epigenetics* 2018;10:25. DOI: 10.1186/s13148-018-0457-4
12. Zhu Q., Ni Y., Wang J. et al. Zhonghua yixue yichuanxue zazhi. *Chinese J Med Genet* 2019;36(3):229–33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.009
13. Slevan H., Welsh S.J., Yu J. et al. *De novo* mutations in *EBF3* cause a neurodevelopmental syndrome. *Am J Hum Genet* 2017;100(1):138–50. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.020
14. Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K. et al. Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(5):538–51. DOI: 10.1002/acn3.551
15. Parolin S.R., Perkins E.M., Miller J.W. et al. *De novo* point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. *Brain* 2015;138(Pt 7):1817–32. DOI: 10.1093/brain/awv117
16. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry* 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189
17. Jin S.C., Lewis S.A., Bakhtiari S. et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nat Genet* 2020;52(10):1046–56. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1
18. Zech M., Jech R., Boesch S. et al. Monogenic variants in dystonia: An exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol* 2020;19(11):908–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30312-4
19. Zouvelou V., Yubero D., Apostolakopoulou L. et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: The results from a Greek tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):427–37. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.02.001
20. Segel R., Ben-Pazi H., Zeligson S. et al. Copy number variations in cryptogenic cerebral palsy. *Neurology* 2015;84(16):1660–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001494
21. Oskoui M., Gazzellone M., Thiruvahindrapuram B. et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun* 2015;6:7949. DOI: 10.1038/ncomms8949
22. Zarrei M., Fehlings D.L., Mawjee K. et al. *De novo* and rare inherited copy-number variations in the hemiplegic form of cerebral palsy. *Genet Med* 2018;20(2):172–80. DOI: 10.1038/gim.2017.83
23. McMichael G., Girirajan S., Moreno-De-Luca A. et al. Rare copy number variation in cerebral palsy. *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):40–5. DOI: 10.1038/ejhg.2013.93
24. Corbett M.A., Webber D.L., Bent S.J. et al. Pathogenic copy number variants that affect gene expression contribute to genomic burden in cerebral palsy. *NPJ Genom Med* 2019;4:11. DOI: 10.1038/s41525-018-0073-4
25. Parrini E., Conti V., Dobyns W.B. et al. Genetic basis of brain malformations. *Mol Syndromol* 2016;7(4):220–33. DOI: 10.1159/000448639
26. Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development: Clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13(7):710–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70040-7
27. Chiara F., Badaloni A., Croci L. et al. Early B-cell factors 2 and 3 (*EBF2/3*) regulate early migration of Cajal–Retzius cells from the cortical hem. *Dev Biol* 2012;365(1):277–89. DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.02.034
28. Friocourt G., Parnavelas J.G. Identification of Arx targets unveils new candidates for controlling cortical interneuron migration and differentiation. *Front Cell Neurosci* 2011;5:28. DOI: 10.3389/fncel.2011.00028
29. Harms F.L., Girisha K.M., Hardigan A.A. et al. Mutations in *EBF3* disturb transcriptional profiles and cause intellectual disability, ataxia, and facial dysmorphism. *Am J Hum Genet* 2017;100(1):117–27. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.012
30. Tanaka A.J., Cho M.T., Willaert R. et al. *De novo* variants in *EBF3* are associated with hypotonia, developmental delay, intellectual disability, and autism. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017;3(6):a002097. DOI: 10.1101/mcs.a002097
31. Nishi E., Uehara T., Yanagi K. et al. Clinical spectrum of individuals with *de novo EBF3* variants or deletions. *Am J Med Genet Part A* 2021;185(10):2913–21. DOI: 10.1002/ajmg.a.62369

Вклад авторов

Л.З. Афандиева: сбор и анализ клинических данных пациентов, написание статьи;
Д.Д. Гайнетдинова: руководство работой, разработка концепции и дизайна работы, научное редактирование статьи;
Д.В. И.: анализ результатов проведенных исследований, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

L.Z. Afandieva: collection and analysis of patient clinical data, writing the article;
D.D. Gaynetdinova: supervising the work, conceptualizing and designing the work, scientific editing the article;
D.V. I.: analysis of the results of the studies, scientific editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.З. Афандиева / L.Z. Afandieva: <https://orcid.org/0000-0002-8752-4071>
Д.Д. Гайнетдинова / D.D. Gaynetdinova: <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>
Д.В. И. / D.V. I.: <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Законные представители пациента дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's legal representatives signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patient's anonymized data.