

Клинико-генетические характеристики пациентов с хромосомными перестройками, сопровождающимися судорогами

Акимова И.А., Боровиков А.О.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; e-mail: akimova@med-gen.ru

Молекулярно-генетические причины наследственных эпилепсий разнообразны и включают в себя как моногенную, так и хромосомную патологию. Моногенные причины наследственных эпилепсий изучены лучше, чем судороги при хромосомных перестройках. При проведении анализа выборки больных с судорогами, обусловленными хромосомными перестройками, было показано, что наиболее часто встречаются изменения, затрагивающие длинное плечо второй хромосомы и короткие плечи хромосом 1 и 4, причём тяжесть течения заболевания зависит не столько от размера перестройки, сколько от характеристики генов, вошедших в её состав. Кроме того, при сравнении выборок пациентов с хромосомными и моногенными причинами наследственных эпилепсий установлено, что в подавляющем большинстве случаев хромосомная патология дебютирует с задержки психомоторного развития, предшествующей началу судорог, в то время как при моногенных заболеваниях судороги, как правило, возникают раньше и влекут за собой задержку развития. Эти клинико-генетические корреляции играют значительную роль при составлении диагностических алгоритмов, направленных на оптимизацию молекулярно-генетической диагностики наследственных эпилепсий.

Ключевые слова: медицинская генетика; хромосомные синдромы; эпилепсия; судорожный синдром; хромосомный микроматричный анализ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and genetic characteristics of patients with chromosomal rearrangements accompanied by seizures

Akimova I.A., Borovikov A.O.

Research Centre for Medical Genetics, Moscow; e-mail: akimova@med-gen.ru

Molecular genetic causes of hereditary epilepsy are diverse and include both monogenic and chromosomal pathologies. Monogenic causes of hereditary epilepsies are better studied than seizures syndromes with chromosome rearrangements. In the study of the group of patients with seizures caused by chromosome rearrangements, it was shown that the most frequent changes are those affecting the long arm of the second chromosome and the short arms of chromosome 1 and 4. The severity of the disease depends not so much on the size of the rearrangements as on the list of the genes, included in the affected area. In addition, when comparing groups of patients with chromosomal or monogenic causes of hereditary epilepsy, it has been established that in the majority of cases, the chromosomal pathology debuts with a delay in psycho-motor development preceding the onset of seizures, while in monogenic diseases, seizures tend to occur earlier followed by the delay of development. These clinical-genetic correlations play a significant role in the order of the molecular diagnostic procedure aimed at optimizing the genetic diagnosis of hereditary epilepsies.

Key words: human genetics, chromosomal disorders, epilepsy, seizure disorders, chromosomal microarray analysis.

Введение

В большой группе заболеваний с судорогами отдельно выделяются наследственные формы, которые могут быть изолированными или сопровождаться поражением других систем органов [1]. Эпиактивность встречается при разных группах наследственной патологии: моногенные варианты судорог; моногенные и хромосомные синдромы, сопровождающиеся судорогами; наследственные болезни обмена веществ и многофакторные заболевания [2]. Такое разнообразие неспецифических и перекрывающихся клинических синдромов, а также не-

синдромальные фенотипы препятствуют четкому клиническому диагнозу и не позволяют провести прямое генетическое тестирование. Знание о генетической основе эпилепсии пациента может быть ценным не только для диагностики, но также для подбора терапии и оценки рисков повторения заболевания в семье [3].

В настоящее время идентифицировано более 700 генов, патогенные варианты в которых приводят к возникновению судорог [4]. Хромосомные аномалии, затрагивающие данные гены, также могут приводить к развитию эпиактивности [5]. Однако стандартное ци-

тогенетическое исследование кариотипа позволяет обнаружить только большие по размерам изменения в хромосомах и его проведение зачастую неэффективно у пациентов без характерных признаков синдромальных заболеваний. Внедрение в практическую работу врача-генетика молекулярных цитогенетических методов исследования увеличило количество диагностированных случаев эпилепсии, связанных с различными микроперестройками в разных областях генома [6, 7]. Моногенные судорожные синдромы достаточно хорошо изучены клинико-генетически, однако особенности клинического течения эпилепсии при хромосомных аномалиях изучены недостаточно для составления диагностической стратегии по работе с данными больными. Особенность хромосомной патологии заключается в наличии изменения количества копий нескольких генов, что может приводить к более сложной симптоматике по сравнению с моногенными формами.

Выраженная генетическая гетерогенность моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами, а также большое количество идентифицированных хромосомных перестроек обуславливают диагностическую значимость секвенирования нового поколения и хромосомного микроматричного анализа (ХМА). До настоящего времени не выработаны оптимальные критерии для назначения этих анализов, что обуславливает значительные экономические затраты при проведении диагностического поиска. Одним из способов решения этой проблемы является анализ особенностей клинических проявлений больных с различными микроструктурными перестройками хромосом с целью выделения диагностических критериев по выбору метода исследования первой линии.

Целью нашего исследования является анализ клинико-генетических характеристик больных с микроструктурными хромосомными перестройками, ассоциированными с судорогами, в выборке больных научно-консультативного отдела ФГБНУ «МГНЦ».

Материалы и методы

Выборка больных состояла из 93 пациентов с разным размером делеций и дупликаций хромосом, диагностированными методом ХМА, у 31 (33%) из которых отмечались судороги. Всем больным проводился неврологический осмотр по стандартной методике.

Видео-ЭЭГ мониторинг осуществлялся в соответствии с международной системой 10-20 с использованием электродных шапок или чашечковых электродов, которые крепили коллодиевым клеем. В соответствии с международной классификацией ЭЭГ-паттернов интериктальная эпилептиформная активность была разделена на регионарную, мультирегионарную, латерализованную и генерализованную. Для МРТ головного мозга использовались аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тесла, в части случаев по эпилептологическому протоколу [8].

Исследование образцов ДНК пациентов проводилось путем ХМА высокой плотности. Анализ проводился согласно протоколу производителя на микроматрице CytoScanHD (Affymetrix, США), имеющей следующие характеристики: число маркеров — 2,67 млн, включая: 750 000 полиморфных и 1,9 миллиона непалиморфных маркеров; покрытие >36000 RefSeq генов — 1 маркер на 880 оснований; покрытие некодирующих участков — 1 маркер на 1737 оснований. Анализ полученных данных проводился в соответствии с алгоритмом, описанным в медицинской технологии «Использование ХМА для повышения эффективности медико-генетического консультирования». Молекулярный кариотип обозначался в соответствии с ISCN 2016. Анализ данных включал в себя оценку качества первичных данных, в рамках которого каждую перестройку оценивали с использованием критериев верификации. Для всех перестроек, удовлетворяющих критериям верификации, определялась клиническая значимость. Для этого такие характеристики конкретной перестройки как размер, локализация и генный контент сравнивались с таковыми, описанными в базах данных (DGV, OMIM, ORPHANET, ISCA, DECIPHER).

У родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

Под нашим наблюдением находилось 93 пациента с хромосомными аномалиями, у 31 (33%) из которых отмечались судороги. У подавляющего большинства пациентов (87%) перестройки были простыми — у них присутствовала либо делеция участка хромосомы, либо его дупликация. У 13% были обнаружены сложные перестройки — то есть у одного пациента присутствовала одновременно делеция одного участка хромосомы и дупликация другого. По нашим данным, судороги возникали у больных с перестройками хромосом 1, 2, 4, 6, 7, 16, 17, 19, 22 и X (рис. 1). Все описанные нами перестройки включали в себя разное количество генов (рис. 2). У 59% пациентов в перестройку не вошли гены, патогенные варианты в которых описаны у пациентов с ранними эпилептическими энцефалопатиями.

Важным является тот факт, что в подавляющем большинстве случаев (66%) причиной заболевания являлась делеция участка хромосомы. Более высокая встречаемость микроделеционных синдромов может быть объяснена тем, что гены, ответственные за судорожные синдромы, имеют более высокую чувствительность именно к потере копии, а не к увеличению числа копий, наблюдаемому при микродупликационных синдромах [9]. Если потеря копии гена описана у больных и не встречается в здоровой популяции, то молекулярный

механизм развития заболевания связан с гаплонедостаточностью по продукту данного гена, что может быть продемонстрировано на примере наших пациентов [10].

Наиболее часто судороги наблюдались у больных с хромосомными перестройками, захватывающими длинное плечо хромосомы 2 в области q24.3-37.3, что можно объяснить наличием в данной области генов *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* и *SCN9A*, патогенные варианты в которых приводят к развитию ранней эпилептической энцефалопатии (РЭЭ) 6, 11, 62 и 7 типа соответственно. Одна из самых частых по встречаемости среди всех моногенных форм РЭЭ — это тип 6, или синдром Драве [11]. Данный синдром характеризуется частыми, не купируемыми лекарственными препаратами миоклоническими судорогами и высокой летальностью [12]. У 4 больных из нашей выборки обнаружена делеция данного локуса, а у 4 — дупликация.

Сравнительный анализ особенностей характера судорог, тяжести их течения и терапевтического эффекта противосудорожных препаратов не выявил значимых различий у больных с делециями или дупликациями в области длинного плеча хромосомы 2. У всех больных в нашей выборке с хромосомными аномалиями, захватывающими ген *SCN1A*, симптоматика характеризовалась более тяжёлым течением, нежели у пациентов с перестройками, не вовлекающими этот ген, у которых могут отсутствовать судороги, а единственным симптомом

является задержка психоречевого развития [13, 14]. К примеру, потеря копии гена *SCN2A* без изменения количества копий гена *SCN1A* приводит к мягкой форме задержки психоречевого развития без судорожного синдрома, в то время как для патогенных однонуклеотидных вариантов в гене *SCN2A* описана взаимосвязь с фармакорезистентным эписиндромом [15].

Принимая во внимание вышесказанное, становится понятно, что необходимость тщательного анализа врачом генов, которые попали в область перестройки, с помощью международных баз данных и мировой литературы обусловлена поиском ведущей причины заболевания, а также позволяет лучше понимать особенности клинической картины и течения заболевания у конкретного пациента. Важность такого анализа можно продемонстрировать на примерах больных с делецией в области длинного плеча хромосомы 2.

Пример 1. Пациент В — мальчик 14 лет, единственный ребенок в семье. Родился от 1 беременности, протекавшей без осложнений, на 37 неделе. Масса тела при рождении 3100 г, рост — 51 см, закричал не сразу. С рождения отмечалась мышечная гипотония, ребёнок слабо сосал, быстро уставал, вёл себя беспокойно и часто срыгивал. Раннее развитие протекало с задержкой: голову держит с 3 месяцев, самостоятельно стал садиться в 11 месяцев, ходит с 1 года и 5 месяцев, походка атактическая, говорит несколько слов с 3 лет, с 5 лет — фразовая речь. В течение жизни ребёнка судороги возникали 3 раза. В настоящее время наблюдается ремиссия продолжительностью 10 лет, в течение которой на ЭЭГ сохраняется медленно-волновая эпиактивность и мультифокальные разряды, а также комплексы острая-медленная волна. При осмотре врачом генетиком были отмечены следующие особенности фенотипа: редкие волосы, расходящееся косоглазие, нистагм, тонкий нос, короткий фильтр, узкое голическое нёбо, тонкая верхняя губа. Навыки опрятности и самообслуживания сформированы, но ребёнок медлителен.

При проведении ХМА обнаружилось наличие делеции хромосомы 2 на участке 2q22.3-32.1 с позиции 148531199 до 149151262, размером 620 063 п.н., включающей в себя гены *ACVR2A*, *ORC4* и *MBD5*. Первые два гена не имеют описанного моногенного фенотипа и изменение их копий описано у больных только совместно с геном *MBD5*. Для гена *MBD5* была доказана связь с умственной отсталостью 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленной делецией или дупликацией области его расположения [16]. Делеции данного гена разного размера неоднократно описывались у больных с задержкой психоречевого развития, малыми аномалиями развития и доброкачественными судорогами. Также потеря копии гена наблюдается у 0,18% пациентов с расстройством аутистического спектра [17]. Клинические характеристики нашего пациента согласуются с клиническим синопсисом описанных ранее пациентов с одной копией гена *MBD5*.

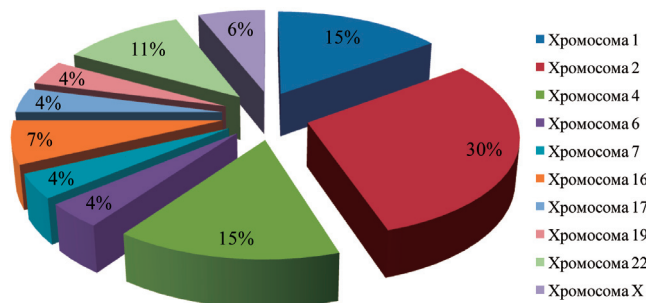


Рис. 1. Локализации простых перестроек по номеру хромосом в выборке пациентов «МГНЦ».

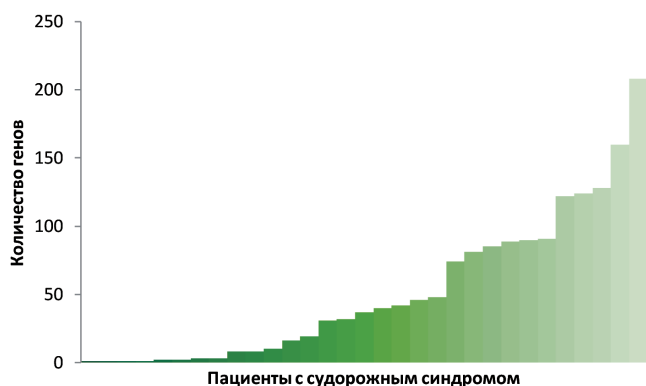


Рис. 2. Количество генов в области перестройки.

На основании данных зарубежной литературы и клинической картины мы ожидаем низкую вероятность повторных эпизодов судорог, но рекомендуем ежегодные профилактические обследования у неврологов.

Важно отметить, что делеции в этом регионе обычно имеют статус *de novo* и низкую вероятность повторения в семье. Однако, учитывая феномен гонадного мозаицизма, семье было рекомендовано проведение молекулярно-генетической дородовой диагностики данной хромосомной аномалии.

Случай гонадного мозаицизма при делеции в этой области был описан в семье с двумя пораженными сиб-

сами с одинаковой делецией и её отсутствием у родителей [18].

Пример 2. Пациент X — мальчик 6 лет, единственный ребенок в семье. Родился от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания и признаками гипоксии плода, в срок. Масса тела при рождении — 3960 г, рост — 55 см. Закричал сразу. По шкале Апгар оценка составила 8/9 баллов. С рождения отмечалась мышечная гипотония. В 3 месяца была обнаружена задержка развития — мальчик держал голову неуверенно. В этом же возрасте на фоне повышения температуры возникли эпилептические приступы, после начала которых моторное и рече-

Таблица

Клинико-генетические характеристики пациентов с хромосомными перестройками и судорогами

№	Перестройка	Дебют судорог	Фармакорезистентность	Начало с ЗПР
1	Del 1p36	1,5 года	—	+
2	Del 1p21.2-p13.3	Н/д	Н/д	Н/д
3	Del 1p22.1-p13.3	Только эпилептичность	—	+
4	Del 1p36 и dup 12p13	1 месяц	—	+
5	Del 1p36	2 месяца	+	+
6	Del 2q23.1	2 года 9 месяцев	—	+
7	Dup 2q24.3	5 месяцев	—	—
8	Dup 2q33.3 — q37.3	7 месяцев	—	+
9	Dup 2q24.3	1 год 1 месяц	—	+
10	Del 2q24.3	3 месяца	+	—
11	Del 2q24.3	5 лет	+	—
12	Dup 2q23.3 — q31	С рождения	+	—
13	Del 2q	2 месяца	+	—
14	Del 4p16	1 год 3 месяца	+	+
15	Del 4p	Н/д	—	+
16	Del 4p16.3 и dup 8p23.3-p23.1	Н/д	—	+
17	Del 4p16.3 и dup 8p23.3-p23.1	2 года	+	+
18	Del 4p	4 месяца	—	—
19	Del 4q13.3-q22.1	2 года	—	+
20	Del 6q21-q22.31	2 месяца	+	—
21	Del 7q31	10 месяцев	+	+
22	Dup12p13.3 и del 14q32.31	10 месяцев	+	+
23	Del 16p11.2	4 месяца	+	—
24	Dup 16p13.11	5 лет	—	+
25	Del 17p13.3	3 месяца	Н/д	+
26	Del 19p	С рождения	+	—
27	Dup 22q11.2	1,5 года	+	+
28	Dup 22q11.2	1,5 года	—	+
29	Dup 22q11.21	5 месяцев	+	—
30	Dup Xp11.22-p22.33	Н/д	—	+
31	Del Xp22.2	5 лет	+	+

Примечание. ЗПР — задержка психомоторного развития. Н/д — данных нет или они противоречивые

вое развитие ребёнка затормозилось ещё сильнее. В связи с приступами были назначены противоэпилептические препараты, но терапия не имела значимого эффекта. При осмотре врачом генетиком в возрасте 6 лет отмечена грубая задержка моторного и психоречевого развития. Самостоятельно не садится, не ходит, не говорит. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Во время неврологического осмотра очаговой неврологической симптоматики не выявлено, однако у ребёнка присутствует мышечная дистония. При проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено. На видео-ЭЭГ мониторинге отсутствовали физиологические ритмы и наблюдалась эпилептиформная активность в левой теменной доле в виде спайк-, полиспайк-волн и комплексов острая-медленная волна. При проведении УЗИ почек выявлено наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, по поводу которого проведена операция — эндопластика устьев мочеточников.

Ребёнку исследован кариотип, результат которого не выявил патологий — 46,XY. При проведении ХМА обнаружилась делеция хромосомы 2 на участке 2q24.3 с позиции 164447402 до 166983181, размером 2 535 779 п.н., включающая гены *FIGN*, *GRB14*, *COBLL1*, *SCN3A*, *SCN2A*, *GALNT3*, *TTC21B* и *SCN1A*. Гены *SCN1A*, *SCN2A* и *SCN3A* кодируют альфа субъединицы натриевых ионных каналов. Как было написано ранее, патогенные варианты в этих генах описаны при ранней эпилептической энцефалопатии 6, 11 и 62 типов. Данные заболевания имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Ведущий вклад в развитие состояния ребенка вносит потеря копии гена *SCN1A*, что согласуется с тяжелой симптоматикой. Поэтому общий прогноз течения заболевания — неблагоприятный, особенно с учетом выраженной мышечной дистонии, и позволяет сделать предположение о неэффективности симптоматической терапии и низкой вероятности приобретения навыков самообслуживания. Вероятность повторного рождения ребенка с тем же заболеванием низкая, однако при планировании следующей беременности рекомендовано проведение дородовой диагностики из-за вероятности гонадного мозаицизма у родителей.

Клинико-генетические характеристики пациентов с хромосомными перестройками, сопровождающимися судорогами, представлены в таблице. На основании этой таблицы можно сделать вывод о том, что у пациентов с хромосомными перестройками заболевание в большинстве случаев (65%) начинается с задержки развития, а судороги дебютируют позже.

Обсуждение и выводы

Под нашим наблюдением находилось 93 пациента с микроделециями и микродупликациями хромосом, диагностированными методом ХМА, у 31 (33%) из которых отмечались судороги. Наиболее часто в нашей выборке судороги возникали у пациентов с перестройками

в области хромосом 1 (15%), 2 (30%) и 4 (15%), что соответствует данным литературы [19]. В нашей выборке отмечено разнообразие хромосомных аномалий по количеству генов и типам перестроек, что не позволяет сделать анализ клинико-фенотипических корреляций с целью определения клинических особенностей судорожного синдрома у пациентов с перестройками конкретной хромосомы.

Среди наблюдаемых нами пациентов с перестройками, вовлекающими хромосому 1, в 50% случаев встречалась микроделеция 1p36. У большинства пациентов с перестройками хромосомы 1 судороги возникали редко, купировались самостоятельно и не требовали назначения антиэпилептической терапии. Следует также отметить, что возникновение задержки темпов моторного и психоречевого развития, как правило, предшествовало возникновению судорог и являлось основным симптомом заболевания. Это согласуется с данными литературы — у пациентов с микроделецией 1p36 судороги возникают лишь в 50% случаев, на фоне задержки развития и хорошо поддаются терапии [20].

Самая частая структурная перестройка у пациентов с судорогами, вовлекающая хромосому 2, включала в себя область длинного плеча хромосомы 2 и, в частности, локус гена *SCN1A* (в 50% случаев), мутации в котором приводят, в том числе, к возникновению РЭЭ 6 типа. Интересно отметить, что при возникновении перестройки в области гена *SCN1A* клинические проявления эпилепсии напоминают таковые при РЭЭ — судороги не поддаются коррекции, а задержка развития формируется после дебюта приступов, в то время как при других перестройках в области длинного плеча хромосомы 2, не вовлекающих ген *SCN1A*, течение заболевания, как правило, характеризуется меньшей тяжестью — терапия или не назначается вовсе в связи с отсутствием большого количества приступов, или назначается и приводит к улучшению состояния пациента, а родителей ребёнка беспокоит, в первую очередь, задержка развития.

При патологии, связанной с хромосомой 4, чаще всего в процессы перестройки вовлекается короткое плечо и у таких пациентов формируется синдром Вольфа—Хиршхорна. В нашей выборке таких пациентов подавляющее большинство (83%) среди всех пациентов с перестройкой хромосомы 4. У всех пациентов с этим синдромом из нашей выборки возраст дебюта судорог составил менее 2 лет и приступы поддавались терапии, что согласуется с данными литературы [19].

Таким образом, у пациентов с хромосомными синдромами чаще встречаются перестройки, захватывающие хромосомы 1, 2 и 4, кроме того, клиническая картина заболевания характеризуется задержкой раннего развития, предшествующей дебюту судорог, а тяжесть течения заболевания во многом обусловлена не столько типом перестройки (делеция или дупликация) или ее размером, а характеристикой конкретных генов, входящих в её состав.

Наблюдение за состоянием данных пациентов и увеличение выборки за счет молекулярно-генетической диагностики новых случаев играет важную роль в установлении гено-фенотипических корреляций. Сопоставление данной выборки с группой пациентов с моногенными судорожными синдромами позволит установить верную стратегию проведения молекулярно-генетических исследований на основе определенных фенотипических особенностей, клиники и характера дебюта заболевания.

Список литературы

1. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia*. 2012. 53(8): p. 1387-98.
2. Noebels JL. Single-Gene Determinants of Epilepsy Comorbidity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015. 5(11).
3. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE et al. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol Rev*, 2018. 70(1): p. 142-173.
4. McTague A, Howell KB, Cross JH et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016. 15(3): p. 304-16.
5. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*. 2011. 70(6): p. 974-85.
6. Olson H, Shen Y, Avallone J et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol*. 2014. 75(6): p. 943-58.
7. Zuberi SM, Chromosome disorders associated with epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2013. 111: p. 543-8.
8. Chugani H. Neuroimaging in Epilepsy. 2010.
9. MacDonald JR, Ziman R, Yuen RK et al. The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic Acids Res*. 2014. 42(Database issue): p. D986-92
10. Huang N, Lee I, Marcotte EM et al. Characterising and predicting haploinsufficiency in the human genome. *PLoS Genet*. 2010. 6(10): p. e1001154.
11. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012. 135(Pt 8): p. 2329-36.
12. Harkin LA, McMahon JM, Iona X et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007. 130(Pt 3): p. 843-52.
13. Bartnik M, Chun-Hui Tsai A, Xia Z et al. Disruption of the SCN2A and SCN3A genes in a patient with mental retardation, neurobehavioral and psychiatric abnormalities, and a history of infantile seizures. *Clin Genet*. 2011. 80(2): p. 191-5.
14. Celle ME, Cuoco C, Porta S et al. Interstitial 2q24.3 deletion including SCN2A and SCN3A genes in a patient with autistic features, psychomotor delay, microcephaly and no history of seizures. *Gene*. 2013. 532(2): p. 294-6.
15. Baasch AL, Huning I, Gilissen C et al. Exome sequencing identifies a de novo SCN2A mutation in a patient with intractable seizures, severe intellectual disability, optic atrophy, muscular hypotonia, and brain abnormalities. *Epilepsia*. 2014. 55(4): p. e25-9.
16. Wagenstaller J, Spranger S, Lorenz-Depiereux B et al. Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2007. 81(4): p. 768-79.
17. Talkowski ME, Mullegama SV, Rosenfeld JA et al. Assessment of 2q23.1 microdeletion syndrome implicates MBD5 as a single causal locus of intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*. 2011. 89(4): p. 551-63.
18. Van Bon BW, Koolen DA, Brueton L et al. The 2q23.1 microdeletion syndrome: clinical and behavioural phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2010. 18(2): p. 163-70.
19. Sorge G and Sorge A. Epilepsy and chromosomal abnormalities. *Ital J Pediatr*. 2010. 36: p. 36.
20. Battaglia A and Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord*, 2005. 7(3): p. 181-92.