

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.036

良性家族性婴儿癫痫 1 例及文献复习*

赵金华^{1,2}, 汤继宏^{1△}, 肖 潇¹, 师晓燕¹, 张兵兵¹, 赵东敬¹, 邵艺华¹

(1. 苏州大学附属儿童医院神经内科, 江苏苏州 215025; 2. 江苏省南通市第一人民医院儿科 226001)

[关键词] 良性家族性婴儿惊厥; PRRT2 基因; 遗传

[中图分类号] R725

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2022)07-1256-03

良性家族性婴儿癫痫 (benign familial infantile epilepsy, BFIE) 是 1 种较为罕见的呈常染色体显性遗传特发性癫痫综合征。临床特点为无热性癫痫发作, 多于 3~12 个月龄出现, 2~5 岁消失, 预后良好, 精神运动发育无异常, 血生化检查、发作间期脑电图及神经影像学检查正常; 抗癫痫药物对其有较好疗效^[1]。对包括 BFIE 在内的具有遗传倾向的婴幼儿癫痫进行家系临床资料分析和分子遗传学研究, 将有助于婴幼儿癫痫的早期诊断、分类评估、遗传咨询和药物治疗, 并对深入探讨原发性癫痫的发病分子机制具有重要的意义。

1 临床资料

患儿, 女, 4 个月 21 d 龄。因“1 d 内抽搐 2 次”于 2020 年 4 月 22 日入住苏州大学附属儿童医院。患儿生后 3 个月 19 d 龄因“半天内抽搐 3 次”首次入院, 抽搐表现为全面性强直-阵挛发作, 每次持续 1 min 缓解, 当时视频脑电图及头颅磁共振未见异常, 血及尿遗传代谢筛查未见异常, 未予治疗。本次住院诊断为“癫痫”, 行基因检测发现在 PRRT2 基因上有一杂合变异: c. 640(exon2)_c. 641(exon2)insC, 导致氨基酸改变 p. A214Afs * 11 (p. Ala214AlAfs * 11) (NM_145239), 属移码突变, 根据美国医学遗传学与基因组学学会指南, 该变异为致病性变异, 人类基因组突变数据库已有该位点的致病性报道; 家系验证发现患儿杂合携带来自父亲, 确诊为 BFIE。患儿系第一胎第一产, 足月顺产, 出生体重 3 000 g, Apgar 评分正常, 否认出生后抢救史。生后母乳喂养, 3 个月抬头稳, 会翻身。该患儿家系 3 代共有类似患者 4 例, 前 3 例 (图 1) 均于出生后 6 个月左右出现无热性癫痫发作, 1 岁之内完全消失, 智能及体格发育正常。患儿祖母行基因检测发现在 PRRT2 基因上有一与该患儿相同的杂合变异。

2020 年 4 月 22 日入院查体: 体温 37.1 °C, 体重 8 kg。神志清, 反应好, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。颈软, 呼吸平稳, 心肺听诊无异常。腹软, 肝脾肋下未触及。四肢末梢暖, 病理征未引出。入院后辅助检查: 血常规及 C 反应蛋白正常; 凝血功能、血沉、血气分析、电解质、血糖、血氨、乳酸、肝肾功能、心肌 3 项、体液免疫均正常。治疗经过: 确诊后开始予以“左乙拉西坦口服液 20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (最低有效量), 早 0.60 mL, 晚 1.00 mL”口服治疗, 患儿仍有抽搐发作 (1 个月内发作 3 次)。2020 年 6 月 29 日至门诊复诊, 给予“左乙拉西坦口服液 34 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (中等剂量), 早 1.25 mL, 晚 1.50 mL”口服治疗, 随访至 2021 年 4 月 31 日, 患儿未再有抽搐发作。

■ BFIE

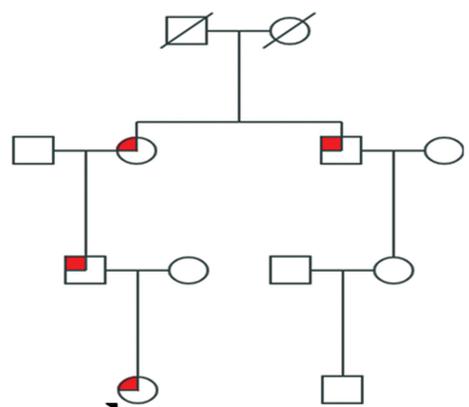


图 1 患儿家系图谱

2 讨论

BFIE 是 1 种婴儿期发病的特发性癫痫综合征^[2], 起病年龄多在 3~20 个月, 高峰期一般在 4~7 个月; 男女均可发病, 女性多见; 精神、神经发育一般正常; 癫痫发作形式不定, 发作间期正常; 预后良好, 2~5 岁自行消失; 有热性惊厥或良性婴儿惊厥家族

* 基金项目: 苏州市科技计划 (民生科技) 项目 (SS201866); 南通市科技计划项目 (JCZ19124)。 作者简介: 赵金华 (1977—), 主任医师, 博士在读, 主要从事小儿神经内分泌的研究。 △ 通信作者, E-mail: tjhzsh@126.com。

史,头颅影像学检查多无异常。本例患儿女童,4 个月 21 d 龄,出生后 3 个月余起病,主要表现为无热抽搐,发作类型主要表现为全面性强直-阵挛性发作,全身及神经系统发育未见异常,神经影像学检查正常,有惊厥家族史,存在 PRRT2 基因突变,符合 BFIE 诊断。

目前文献已经报道的与 BFIE 相关的致病基因包括 SCN2A、KCNQ2、KCNQ3、GABRA6、PRRT2、CHRNA2 等^[3-5],其中 PRRT2 基因被认为是 BFIE 的主要致病基因。编码富含脯氨酸跨膜蛋白 2 的 PRRT2 基因位于染色体 16p11.2 上,全长 3 794 bp,包含 4 个外显子,编码 340 个氨基酸作为主要亚型^[6]。PRRT2 在突触前末端富集,突变导致 PRRT2 表达受损,PRRT2 沉默减少了突触的数量,增加了突触囊泡在静止状态的数量,PRRT2 沉默使神经元表现出严重的同步释放障碍,这归因于释放概率和 Ca^{2+} 敏感性的急剧下降,并且与异步/同步释放比例的显著增加相关^[7]。PRRT2 在突触区域表达,特别是在小脑、海马、基底节和皮质等部位,因此,PRRT2 基因突变会引起神经元兴奋性和脑疾病的调节异常。到目前为止,已有 87 项研究报道了 97 种不同的 PRRT2 突变,PRRT2 突变种类广泛,大多数突变为移码突变,其中最常见的是 c. 649dupC,不同突变类型的阵发性运动发育障碍或惊厥患儿的发病年龄比较差异无统计学意义^[8]。PRRT2 突变主要与婴儿癫痫相关,包括 BFIE、良性婴儿惊厥和婴儿早期良性肌阵挛,还与运动障碍性阵发性疾病有关,例如阵发性运动源性运动障碍、阵发性非运动源性运动障碍和运动诱发性运动障碍^[9],但是这类疾病的临床表现差异很大。在绝大多数与 PRRT2 突变相关的癫痫病例中,癫痫发作过程相对温和,在生命的前 2~3 年内短暂发作并消失,然而,癫痫发作的严重程度存在差异^[10]。本例患儿基因 PRRT2 突变是 c. 640-c. 641insC,为编码区第 640~641 号核苷酸间插入 C 的杂合核苷酸变异(有报道将 c. 640-c. 641insC 写成 c. 649dupC 或 c. 649-c. 650insC,不同的写法意义相同),表示该变异导致从 217 号氨基酸 Arg 开始的氨基酸合成发生改变,并在改变后的第 8 个氨基酸终止。因此,本例患儿基因 PRRT2 突变亦是最常见突变,其癫痫发作的严重程度相对较轻,结合其家族病史,预后相对较好。

BFIE 患者的癫痫发作对抗癫痫药物敏感,且多呈自限性,预后良好^[11]。本例患儿行基因检测明确诊断后给予“左乙拉西坦口服液”治疗后控制良好。因此,基因检测可以帮助神经内科医生对各种发作性疾病做出快速而准确的判断,并可以帮助患者及时接受

适当药物的治疗。EL ACHKAR 等^[10]报道 1 例 PRRT2 突变患儿早期表现为癫痫持续状态,其共济失调的发作时间较长,伴有运动障碍的表现,因此在进行基因诊断之前,人们都担心其预后差,在做了基因检测并结合越来越多的 PRRT2 文献报道后,判断此患儿的预后应该是较好的,无疑可以减轻患儿家人和临床医生的负担。因此,家系调查和基因检测对具有遗传倾向的婴幼儿癫痫的诊治和预后判断意义重大。

参考文献

- [1] EBRAHIMI-FAKHARI D, SAFFARI A, WEST-ENBERGER A, et al. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 12):3476-3495.
- [2] 王华. 良性家族性婴儿癫痫分子遗传学研究及诊治[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(7):497-501.
- [3] GRINTON B E, HERON S E, PELEKANOS J T, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome[J]. *Epilepsia*. 2015, 56(7):1071-1080.
- [4] TRIVISANO M, TERRACCIANO A, MILANO T, et al. Mutation of CHRNA2 in a family with benign familial infantile seizures: potential role of nicotinic acetylcholine receptor in various phenotypes of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(5):e53-57.
- [5] ZENG Q, YANG X, ZHANG J, et al. Genetic analysis of benign familial epilepsies in the first year of life in a Chinese cohort[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(1):9-18.
- [6] KITA M, KUWATA Y, MURASE N, et al. A novel truncation mutation of the PRRT2 gene resulting in a 16-amino-acid protein causes self-inducible paroxysmal kinesigenic dyskinesia [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(4):625-628.
- [7] VALENTE P, CASTROFLORIO E, ROSSI P, et al. PRRT2 is a key component of the Ca^{2+} -dependent neurotransmitter release machinery [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(1):117-131.
- [8] ZHAO G, LIU X, ZHANG Q, et al. PRRT2 muta-

tions in a cohort of Chinese families with paroxysmal kinesigenic dyskinesia and genotype-phenotype correlation reanalysis in literatures[J]. Int J Neurosci, 2018, 128(8): 751-760.

- [9] PAVONE P, CORSELLO G, CHO S Y, et al. PRRT2 gene variant in a child with dysmorphic features, congenital microcephaly, and severe epileptic seizures: genotype-phenotype correlation? [J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 159.
- [10] EL ACHKAR C M, ROSEN SHEIDLEY B, O'

ROURKE D, et al. Compound heterozygosity with PRRT2: Pushing the phenotypic envelope in genetic epilepsies [J]. Epilepsy Behav Case Rep, 2019, 11: 125-128.

- [11] 曾琦, 张月华, 杨小玲, 等. 良性家族性婴儿癫痫的致病基因谱研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(24): 1866-1872.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2021-12-22)

• 短篇及病例报道 •

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.037

氯氮平与阿托伐他汀钙片合用致横纹肌溶解 1 例*

王康¹, 张川¹, 朱朝江¹, 张建伟², 陈文婷¹, 魏高辉¹, 王旭开^{1△}

(重庆市九龙坡区第二人民医院: 1. 心内科; 2. 神经内科 400052)

[关键词] 阿托伐他汀钙片; 横纹肌溶解; 肌酸激酶; 肌红蛋白

[中图分类号] R969

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2022)07-1258-03

横纹肌溶解(rhabdomyolysis, RM)是指由运动、挤压、药物等多种原因所致横纹肌损伤,使得肌酸激酶、肌红蛋白等进入人体血液循环,引起体内环境紊乱,甚至急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)的 1 组临床综合征^[1-2]。本研究报道笔者收治的 1 例 RM 患者,并结合国内外相关文献、信息进行复习,以提高对该病诊断能力,增加临床上对该病的认识,使临床医生能对 RM 做到早预防、早发现、早治疗。

1 临床资料

患者,男,57 岁,因“头昏、四肢乏力 3 h”于 2021 年 2 月 1 日入院,3 h 前患者无明显诱因出现头昏伴双下肢乏力,跌倒在地,无肌肉疼痛、言语不清、四肢抽搐、晕厥、黑矇等不适。40 年精神分裂异常病史,长期服用氯丙嗪 50 mg 1 次/晚,氯氮平 25 mg 1 次/晚。查体:四肢肌力正常。检查:心脏超声正常。血常规:白细胞(WBC) $11.36 \times 10^9/L$, 血红蛋白(HGB) 155 g/L, 血小板(PLT) $243 \times 10^9/L$ 。心肌酶谱:肌酸激酶(CK) 475 U/L, 磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB) 36 U/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 285 U/L。肌酐(CRE) $106.16 \mu\text{mol/L}$ 。尿常规:尿蛋白(-), 隐血(-)。甲状腺功能 6 项正常。糖化血红蛋白 6.0%。2020 年 10 月于本院行颅脑 CT 血管造影(CTA)检查示:左侧

椎动脉颅内段部分明显狭窄,长度约 2.5 cm,狭窄约 84%。

入院诊断为:(1)左侧椎动脉狭窄;(2)颈动脉硬化;(3)精神分裂症。考虑颈动脉硬化及椎动脉狭窄,予以阿托伐他汀钙片 20 mg 1 次/晚,同时继续原抗精神分裂症药物治疗。患者于治疗第 3 天双下肢肌肉乏力加重,无肌肉疼痛。追问患者家属及查看患者药盒,经详细调查得知患者自行加服阿托伐他汀钙片 20 mg 3 次/天,共服用 3 d。立即(2021 年 2 月 4 日)予以复查心肌酶谱:CK 11 227.00 U/L, CK-MB 365 U/L, LDH 800 U/L, 肌红蛋白 1 755.13 ng/mL, CRE $83.2 \mu\text{mol/L}$, 尿酸(UA) $361 \mu\text{mol/L}$ 。复查尿常规:隐血(+), 尿蛋白(+)。血气分析:pH 7.36, 乳酸 0.8 mmol/L, HCO_3^- 22.8 mmol/L, Na^+ 141.8 mmol/L, K^+ 3.76 mmol/L。请肾内科会诊后考虑他汀类药物致 RM,但患者肾功能、尿量尚可,血气分析无代谢性酸中毒,且临床症状不重,无透析指征,暂不透析治疗,治疗期间动态监测肌肉不良反应、肾功能情况。停用他汀类药物,建议停用抗精神药物,因患者家属担心停用后精神分裂症复发,拒绝停用氯氮平,故治疗过程中未停用氯氮平,继续原有剂量治疗。同时加用碳酸氢钠碱化尿液、辅酶 Q10 营养心肌、大

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81370367)。作者简介:王康(1986—),主治医师,本科,主要从事冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌病研究。△ 通信作者, E-mail: wangxuk@163.com。