

病例报告

1例不典型结节性硬化患儿的基因诊断

陶哲 王妍 安仁哲

(大连市儿童医院, 辽宁 大连 116012)

患儿, 女, 5.5个月, 因无热抽搐2 d入院。入院前2 d开始出现抽搐发作, 表现为成串痉挛发作, 每次持续2~3 s, 间隔4~10 s再次发作, 每串约20次, 每天3~4串, 多于困倦时或刚醒时出现发作。足月顺产, 否认出生窒息史, 否认病理性黄疸史。否认家族癫痫史及结节性硬化史。入院体查: 神志清楚, 反应好, 前囟1.0 cm × 1.0 cm, 平坦, 张力正常。面色正常, 呼吸平稳, 心肺腹体查未见异常, 神经系统体查未见异常。左下肢内侧可见一处1.0 cm × 0.5 cm大小色素脱失斑。入院后头部MRI扫描正常。视频脑电图为高度失律伴成串痉挛发作(图1)。胸部CT扫描和肝、脾、肾脏B超检查均正常。

入院后采静脉血5 mL, EDTA抗凝, 送深圳华大临床检验中心行TSC1和TSC2基因测序, 并对各外显子测序深度数据统计学分析后, 在TSC1基因编码区发现1个框移突变c.989_990insT (p.leu330LeufsX11), 为杂合子(图2)。该突变造成TSC1氨基酸编码提前终止, 很可能影响其蛋白功能。虽无该位点致病性的相关报道, 但其

在人群中发生的频率极低。另外, 在TSC1基因编码区还发现1个同义变异p.Ala943Ala, 为已知的多态性位点。在TSC2基因编码区未发现存在框移、错义、同义或剪切变异。因此, 推测TSC1基因编码区的框移突变c.989_990insT (p.leu330LeufsX11) 为患儿可疑致病性突变。对患儿父母相同基因验证: 不存在此框移突变(图2)。该患儿诊断为癫痫、婴儿痉挛症、结节性硬化。

入院后静脉滴注维生素B₆ (100 mg/d), 持续3 d, 发作略减轻为7~8次/串, 每天3~4串, 动作幅度减小。随后开始口服托吡酯胶囊, 起始剂量为1.3 mg/(kg·d), 每周加量一次, 每次加1 mg/kg, 目标剂量为5 mg/(kg·d)。加药第2天无发作。间隔20 d再次发作, 每天一串, 6~10次/串。继续给予托吡酯治疗, 间隔3.5个月无发作。生后10个月时监测到1次睡眠期部分性发作, 起源于左侧颞区, 发作间期脑电图高度失律消失, 显示左侧前、中颞区尖波、尖慢波发放。目前10个月, 能坐稳, 不会爬, 可扶站, 可无意识叫“爸、妈”。

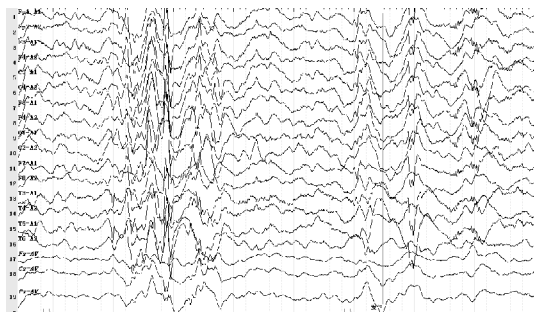


图1 视频脑电图结果 患儿生后5.5个月视频脑电图表现为高度失律。

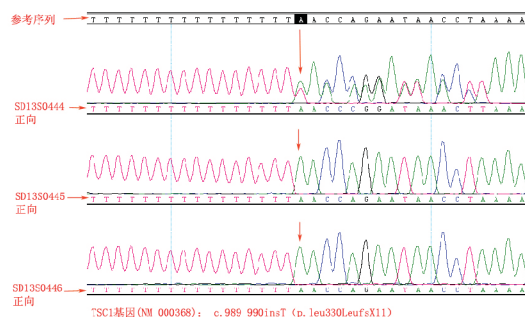


图2 患儿及其父母TSC1基因测序图 SD13S0444为患儿样本, 在TSC1基因编码区存在框移突变c.989_990insT (p.leu330LeufsX11), 为杂合子(箭头所示), 而父母样本SD13S0445和SD13S0446相同基因验证不存在此突变(箭头所示)。

讨论: 结节性硬化症是一种常染色体显性遗传性神经皮肤综合征, 其发生率为1/6000~1/9000^[1]。2012年国际结节性硬化症共识会议回顾了结节性硬化症相关临床表现的发生率和特异性, 更新了1998年制定的结节性硬化症诊断标准, 其主要特征: (1) 面部血管纤维瘤(≥ 3 个)或前额斑块(≥ 2 个); (2) 甲周纤维瘤(≥ 2 个); (3) 色素脱失斑(≥ 3 个); (4) 鲨革斑或多发胶原瘤; (5) 多发视网膜结节状错构瘤; (6) 脑皮质结构异常(≥ 3 个); (7) 室管膜下小节; (8) 室管膜下巨细胞星形细胞瘤; (9) 心脏横纹肌瘤(单发或多发); (10) 肺淋巴管肌瘤病; (11) 肾脏血管肌脂瘤。次要特征: (1) 牙釉质多发性小凹(≥ 3 个); (2) 口腔内纤维瘤(≥ 2 个); (3) 非肾脏的错构瘤; (4) 视网膜色素缺失斑; (5) “斑驳状”皮肤改变; (6) 多发肾囊肿。确诊: 2个主要特征或1个主要特征加2个次要特征; 可疑: 1个主要特征或1个主要特征加1个次要特征或2个(或以上)次要特征。

本例患儿因痉挛发作来就诊, 体查仅见一处色素脱失斑, 无其他皮肤特征, 头颅MRI扫描未见异常, 其他脏器也未见结节或瘤体, 因此临床诊断结节性硬化症困难。但本例患儿TSC1基因编码区发现1个框移突变c.989_990insT(p.leu330LeufsX11), 为杂合子, 造成TSC1氨基酸编码提前终止, 很可能影响其蛋白功能, 因此推断该新发突变可能为患儿的致病基因。该患儿父母相同基因验证提示其父母并无此基因突变, 支持该患儿基因突变为自发突变。目前在结节性硬化研究文献中并未见此突变, 期待更多病例研究明确该突变与结节性硬化的相关性。但结合皮肤特征、脑电图特征及发作情况, 可以确诊为结节性硬化症。因此, 临床常遇到不典型的结节性硬化症患者, 可以通过基因检测来协助诊断。

90%以上结节性硬化患者出现色素脱失斑, 通常在出生时就存在, 但在新生儿如果没有紫外线很难观察到^[2]。该患儿体查皮肤仅见一处色素脱失斑, 这与年龄小及杂合突变有关, 需进一步神经科随诊观察皮肤异常。此外, 本例患儿头部影像学未见异常, 可能与患儿年龄小及突变为杂合

子有关, 这与文献报道10%结节性硬化患者头颅MRI扫描正常一致^[3]。文献报道100%的结节性硬化的患者存在脑结构异常, 90%发生癫痫发作, 50%~60%存在全面认知障碍^[2-4]。该患儿目前10个月, 尚不会爬, 有出现发育落后可能, 应积极控制癫痫发作, 康复训练。

通常结节性硬化的癫痫发作都是难以控制的, 近年来有报道氨己烯酸可以完全终止95%患儿痉挛发作^[5], 但氨己烯酸对视网膜的损害影响了它的使用。Parain等^[6]进行了一个开放的多中心回顾研究迷走神经刺激治疗结节性硬化, 结果是9名患者发作减少>50%, 其中5名患者发作减少>90%, 结论是迷走神经刺激对结节性硬化癫痫控制有效。Kossoff等^[7]对12名结节性硬化患者进行生酮饮食治疗, 有11例发作减少>50%, 建议对于结节性硬化症继发难治性癫痫可以试用生酮饮食。癫痫外科发展促进了结节性硬化症手术治疗, 如果是单灶致痫, 可考虑外科手术, 但如果有多多个潜在致痫灶或病灶累及重要功能区, 癫痫外科手术效果不很理想, 颅内电极监测有利于致痫灶的明确^[8]。

[参 考 文 献]

- [1] DiMario FJ Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex[J]. J Child Neurol, 2004, 19(9): 650-657.
- [2] Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex[J]. J Child Neurol, 2004, 19(9): 643-649.
- [3] Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex[J]. J Child Neurol, 2004, 19(9): 680-686.
- [4] Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis[J]. Psychol Med, 2003, 32(2): 335-344.
- [5] Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex[J]. Brain Dev, 2001, 23(7): 649-653.
- [6] Parain D, Penniello MJ, Berquen P, et al. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients[J]. Pediatr Neurol, 2001, 25(3): 213-216.
- [7] Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet[J]. Epilepsia, 2005, 46(10): 1684-1686.
- [8] Weiner HL, Ferraris N, LaJoie J, et al. Epilepsy Surgery for Children With Tuberous Sclerosis Complex[J]. J Child Neurol, 2004, 19(9): 687-689.

(本文编辑: 邓芳明)