

癫痫及相关疾病专题

儿童交替性偏瘫合并癫痫 1 例

陈会 刘平 胡文广 邓佳 王燕娟

(成都市妇女儿童中心医院神经内科, 四川 成都 610019)

患儿, 男, 9 个月, 因发作性肢体瘫痪、反复抽搐 4 个月入院。患儿入院前 4 月余出现发作性左或右侧的上、下肢体瘫痪, 无四肢同时瘫痪, 觉醒时发作, 睡眠中患侧肢体可活动, 有时伴眼球水平或垂直震颤或者向一侧斜视, 不伴意识障碍, 每 2~3 d 发作一次; 并有抽搐发作, 抽搐时双目凝视、口唇苍白或发绀、四肢肌张力降低, 意识丧失, 呼之不应, 持续 1~2 min, 每天发作 5~6 次。外院诊断为“癫痫”, 予口服丙戊酸+左乙拉西坦, 治疗 1 个月余抽搐有好转, 但发作性肢体瘫痪无缓解, 家长自行停药, 抽搐复发。

患儿出生后数天即发现眼球异常运动: 单眼或双眼的水平/垂直震颤或斜视。患儿出生胎龄 38 周, 顺产出生, 出生体重 2600 g, 出生时有“缺氧”史(具体不详), 目前竖头欠稳、可翻身、可抓物, 不能独坐及爬行; 逗之能笑、但追视少、

目光交流少。父母非近亲婚配, 姐姐 9 岁、体健。

入院体查: 体重 11 kg, 头围 46 cm, 神清, 精神可, 营养可, 无皮疹及多毛, 无特殊体味, 前囟平软, 眼球各向运动大致正常, 未见眼球震颤, 双侧瞳孔等大等圆、光反射灵敏, 四肢肌力正常, 肌张力偏低, 双侧膝腱反射活跃, 双侧巴氏征阴性。

实验室检查: 血常规、肝肾功能、电解质、血糖、血乳酸、乙肝病毒+丙肝病毒+艾滋病+梅毒筛查及 TORCH (弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 I/II 型及其他病原微生物) 均无异常; 心电图、心脏彩超正常; 头颅 MRI+MRA 正常; 神经精神发育评价落后; 视频脑电图(图 1)提示: 背景节律偏慢; 睡眠期双后头部阵发不对称, 右侧波幅较左侧低, 左额或左后颞偶见不典型尖波; 清醒期 3 次部分性发作。

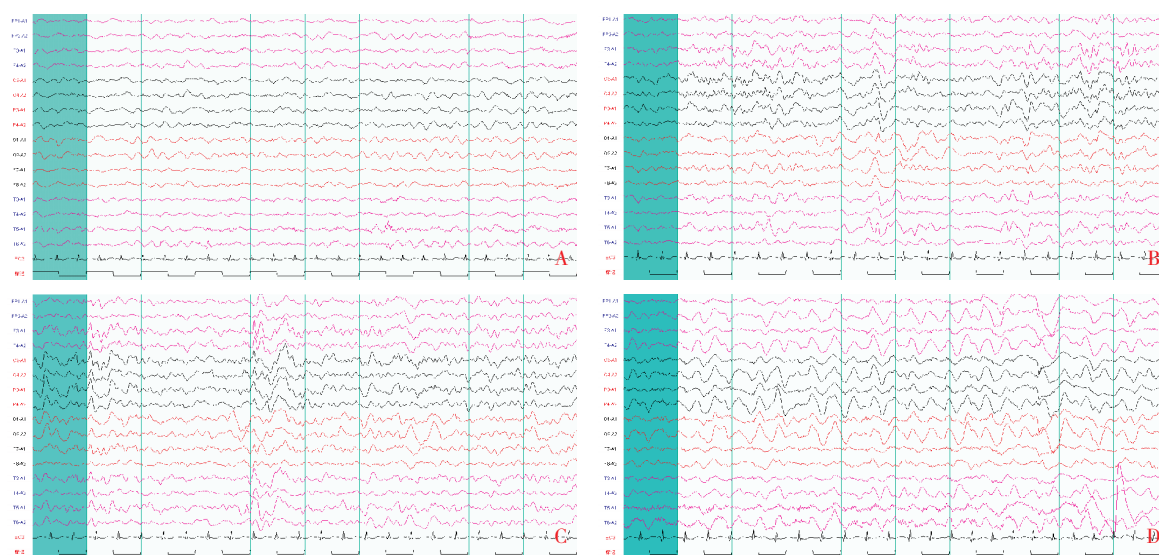


图 1 患儿视频脑电图 A: 背景; B: 睡眠期双后头部阵发不对称, 右侧波幅较左侧低; C: 睡眠期左额或左后颞偶见不典型尖波; D: 清醒期部分性发作(右侧半球几乎同步慢波暴发)。

[收稿日期] 2016-08-18; [接受日期] 2016-10-17

[作者简介] 陈会, 女, 硕士, 主治医师。

入院诊断考虑(1)儿童交替性偏瘫;(2)癫痫(部分发作伴全身泛化);(3)智力运动发育迟滞。给予奥卡西平混悬液(起始剂量每日8 mg/kg, 渐加量)抗癫痫治疗及氟桂利嗪(起始剂量每次1.25 mg, QD)缓解偏瘫发作。血、尿代谢筛查回报无异常。癫痫及相关发作性疾病基因二代测序提示ATP1A3基因突变,见图2。

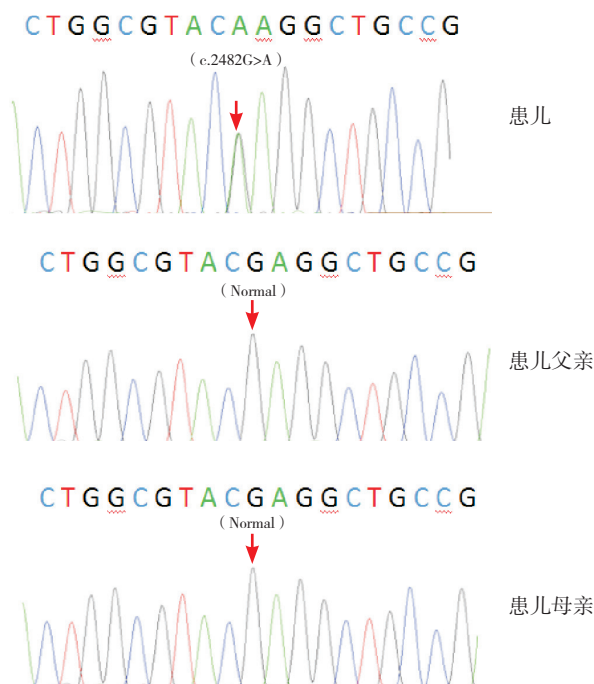


图2 患儿及其父母的ATP1A3基因二代测序结果

患儿ATP1A3基因存在c.2482G>A杂合突变,其父母相应位点未见突变。突变位点如箭头所示。

出院后门诊及电话随访,目前奥卡西平已加量至每日25 mg/kg,近4个月无癫痫发作;氟桂利嗪已加量至每次1.25 mg、每日3次,近1月余无偏瘫发作。智力、运动方面无明显改善。

讨论:儿童交替性偏瘫(alternating hemiplegia of childhood, AHC)1971年由Verret和Steele首次报道^[1]。该病系一种罕见的常染色体显性遗传神经系统发作性疾病,多数为散发,少数有家族史,有单卵双胞胎共患、也有兄弟或父女、母女同患的报道^[2-4]。Mikati等^[5]总结的出现频率较高的AHC临床症状包括阵发性眼球运动异常(100%)、偏瘫发作(100%)、肌张力不全(95%)、发育落后(91%)、自主神经症状(78%)、共济失调(68%)、构音障碍(65%)、舞蹈手足徐动(50%)和癫痫

发作(19%)。一般认为阵发性眼球运动异常和阵发性肌张力不全可能为首发症状,数月后才出现偏瘫发作。

1993年Aicardi等提出AHC的诊断标准^[6]:

(1)起病年龄在18个月内;(2)反复偏瘫发作,累及身体任何一侧;(3)一侧偏瘫发作交替至对侧偏瘫发作,或发作开始即为四肢瘫;(4)其他发作性表现如强直或肌张力不全姿势、眼球震颤、斜视、呼吸困难和其他自主神经症状,可伴随偏瘫发作出现或单独出现;(5)睡眠时所有发作性症状消失,醒后10~20 min发作性症状可再次出现;(6)有发育迟缓和智力低下的证据,神经系统异常包括舞蹈手足徐动症、肌张力不全或共济失调;(7)排除了其他疾病。少数不典型AHC病例于18个月以后起病,因此同时满足第(1)、(2)、(3)和(7)条者,为典型AHC病例;而起病年龄大于18个月或无双侧偏瘫发作但满足其他诊断标准时,诊断为不典型AHC病例^[7-8]。本例在5个月起病,表现为累及身体一侧的反复偏瘫发作以及从一侧偏瘫发作交替至对侧的偏瘫发作,伴有眼球震颤/斜视,睡眠时发作性症状消失,而且神经精神发育评价落后,符合典型AHC的诊断标准。

AHC早期表现为眼球运动异常和肌张力不全,易误诊为癫痫,偏瘫发作时可能被误诊为Todd麻痹,脑电图特别是发作时的视频脑电图对鉴别诊断很有帮助。本例患儿的视频脑电图监测到3次抽搐发作,同时可见右侧半球几乎同步慢波暴发的痫样放电,支持患儿抽搐为癫痫发作;而在间歇期患儿合并有偏瘫时脑电图仅呈现背景节律偏慢等非特异性改变,由此可区分偏瘫发作与癫痫发作。在患者出现交替性偏瘫症状后还需与以下疾病鉴别:Moyamoya病、线粒体脑肌病(MELAS综合征)、偏瘫型偏头痛以及1型葡萄糖转运体缺陷综合征(GLUT1-DS)等,但根据AHC患儿特征性的偏瘫特点:清醒时出现、睡眠中恢复、醒后不久再次出现的特点不难鉴别;此外还可借助进一步的实验室检查进一步明确:如头颅MRI、MRA,遗传代谢病筛查,脑脊液检测等均有助于鉴别。

2012年发现AHC的致病基因为ATP1A3,该基因编码钠钾ATP酶亚单位^[9]。国外报道的AHC病例ATP1A3基因的突变率为78%~100%^[9-11]。

2012年Heinzen等^[9]报道105例AHC(包括1个AHC家系),ATP1A3基因杂合突变占74%,且多数为新生突变。2015年杨小玲等^[12]的研究中78例AHC患儿,72例符合典型AHC、6例为不典型AHC,ATP1A3基因突变率为91.0%,共发现27种ATP1A3基因突变类型,均为错义突变,其中11种为未报道的新突变,突变D801N和E815K分别占28.2%和16.9%。本例患儿的基因二代测序结果提示ATP1A3基因杂合突变(c.2482G>A),患儿父母ATP1A3基因均未发现上述异常,该突变的致病性已有文献报道^[13],支持AHC诊断。

AHC无特效治疗手段。氟桂利嗪是一种非选择性的电压依赖性钙通道阻断剂,具有抗惊厥和预防偏头痛发作的作用。其治疗AHC的机制尚不清楚,可能与阻断钙离子通道、防止血管痉挛有关,对于60%的AHC患儿有一定疗效,可降低偏瘫发作频率和严重程度,缩短发作持续时间,但对认知和语言改善无帮助。当AHC合并癫痫可加用抗癫痫药物治疗。有报道口服ATP对ATP1A3新生突变的病例有效^[14]。本例患儿诊断为典型AHC合并癫痫发作,诊断明确后予氟桂利嗪+奥卡西平(逐渐加量)联合治疗,目前治疗已10个月,近4个月患儿无癫痫发作,近1月余无偏瘫发作。

AHC是一种罕见的神经系统发作性疾病,其患病率为1/100万^[15],而且其发作性症状具有多样性,尤其是合并有癫痫发作的病例更容易被误诊。ATP1A3基因突变的证实有助于AHC早期诊断,更有助于遗传咨询。

[参 考 文 献]

- [1] Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy[J]. *Pediatrics*, 1971, 47(4): 675-680.
- [2] Hoei-Hansen CE, Dali CI, Lyngbye TJ, et al. Alternating hemiplegia of childhood in Denmark: Clinical manifestations and ATP1A3 mutation status[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(1): 50-54.
- [3] Roubergue A, Roze E, Vuillaumier-Barrot S, et al. The multiple faces of the ATP1A3-related dystonic movement disorder[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10): 1457-1459.
- [4] Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(9): 1030-1034.
- [5] Mikati MA1, Kramer U, Zupanc ML, et al. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome[J]. *Pediatr Neurol*, 2000, 23(2): 134-141.
- [6] Bourgeois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood[J]. *J Pediatr*, 1993, 122(5 Pt 1): 673-679.
- [7] Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, et al. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 12): 3598-3610.
- [8] Fons C, Campistol J, Panagiotakaki E, et al. Alternating hemiplegia of childhood: metabolic studies in the largest European series of patients[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(1): 10-14.
- [9] Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(9): 1030-1034.
- [10] Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch A, et al. Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(9): 764-773.
- [11] Ishii A, Saito Y, Mitsui J, et al. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56120.
- [12] 杨小玲, 张月华, 袁大伟, 等. 儿童交替性偏瘫 ATP1A3 基因突变特点及其对不典型病例的诊断[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(11): 835-839.
- [13] Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch A, et al. Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(9): 764-773.
- [14] Ju J, Hirose S, Shi XY, et al. Treatment with oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo ATP1A3 mutation[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 55.
- [15] Neville BG, Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(10): 777-780.

(本文编辑: 俞燕)