

神经系统疾病专题·病例讨论

间断抽搐伴进行性智力运动倒退4年

季涛云 张月华 姜玉武

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

病例介绍

患儿女, 11岁, 因间断抽搐、进行性智力运动倒退4年就诊。患儿于4年前(7岁4月龄)无明显诱因出现抽搐, 表现为双眼上翻, 四肢及躯体僵硬, 呼之不应, 约10余秒后出现四肢阵挛, 持续1~2 min缓解, 伴面色及口唇发绀。初始每半年发作1次, 后逐渐增多, 醒、睡均有发作, 最频繁时1 d内7~8次。2年余前出现第2种发作形式, 表现为全身快速抖动一下, 醒睡均有, 每天发作10余次, 严重时频繁抖动, 影响进食、运动和睡眠。发病前智力运动正常, 发病后智力运动明显倒退, 表现为学习成绩进行性下降, 走路不稳, 易摔跤。曾给予多种抗癫痫药(丙戊酸钠、苯妥英钠、苯巴比妥、奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯、氯硝西洋、唑尼沙胺、拉莫三嗪)治疗, 效果欠佳。既往史、个人史无特殊。家族史: 父母体健; 有一姐姐, 体健; 有一弟弟(8岁), 肝脾明显增大, 血常规示三系下降。体格检查: 心肺无特殊, 肝脏增大, 肋下1 cm, 质韧。神经系统体查: 神志清, 精神可, 皮肤、毛发无特殊, 颅神经检查无特殊, 四肢肌力、肌张力正常, 走路不稳, 指鼻不准, 不能走直线, 四肢腱反射对称引出, 病理征(-), 脑膜刺激征(-)。辅助检查: 血尿便常规正常; 肝肾功能、血糖、电解质、肌酶检查均正常; 血氨、乳酸、丙酮酸、 β -羟丁酸、同型半胱氨酸检查正

常; 血、尿代谢筛查正常; 眼底检查正常; 腹部B超检查示肝脏增大, 肋下1.5 cm, 脾脏不大; 多次脑电图检查示多灶及广泛棘波、多棘波、棘慢波、多棘慢波, Rolandic区著, 监测到频繁肌阵挛发作(图1); 前后两次头颅MRI扫描比较(间隔2年): 大脑半球脑沟变深, 脑室扩大(图2)。

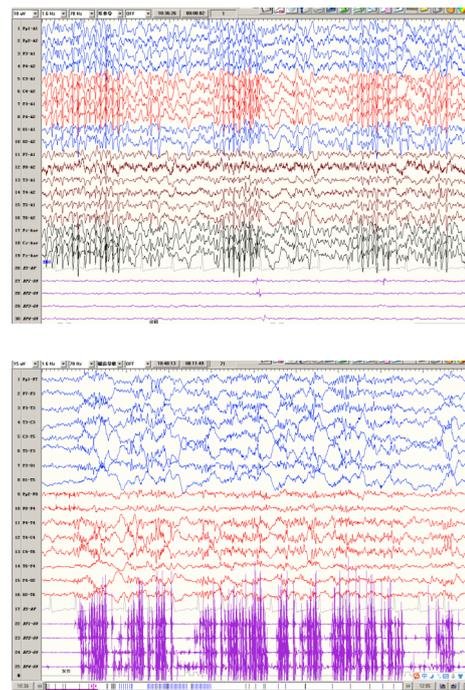


图1 脑电图(病程第2年) 上图为发作间期, 醒睡各期大量多灶性棘波、多棘波、3~5 Hz中高波幅棘慢波、多棘慢波混合阵发或连续发放。下图为发作期, 频繁肌阵挛发作。

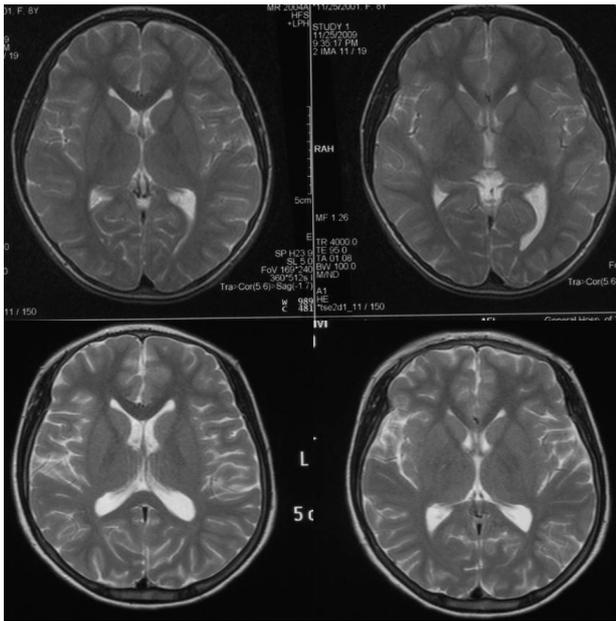


图2 头颅MRI扫描 上排图为发病初，下排图为发病后两年。与发病初比较，发病后两年大脑半球脑沟变深，脑室扩大。

病例讨论

季主治医师：11岁学龄期儿童，主要症状为抽搐发作及进行性智力运动倒退，慢性病程，反复发作，逐渐加重。抽搐有两种发作形式，病初为全面性强直-阵挛发作或局灶性发作伴泛化，病程第2年出现频繁的肌阵挛发作。既往史、个人史无特殊，患儿弟弟肝脏及脾脏增大。患儿体格检查有肝脏增大及共济失调的表现。多次非诱发性发作，发作特点符合癫痫性发作的特点（反复性、短暂性、刻板性-即发作症状表现非常类似），结合脑电图的表现，癫痫诊断成立。发作形式有两种：（1）全面性强直-阵挛发作或局灶性发作伴泛化：患儿表现为双眼上翻，四肢及躯体僵硬，呼之不应，约10余秒后出现四肢阵挛，持续1~2 min缓解，伴面色及口唇发绀，从表现形式分析考虑全面性强直-阵挛发作可能性大，但不除外局灶性发作伴泛化的可能；（2）肌阵挛发作：患儿表现为全身快速抖动一下，结合发作的表现及发作期的脑电图诊断明确。患儿频繁的肌阵挛发作，除肌阵挛发作外有其他发作形式，发病后进行性智力倒退，有共济失调表现（走路不稳，指鼻不准，不能走直线）。头颅MRI扫描示轻度脑萎缩，多种药物治疗效果欠佳。综合以上表现，

综合征方面考虑进行性肌阵挛癫痫可能性大。进行性肌阵挛癫痫常见的病因包括神经元腊样质脂褐质沉积病、肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征、Lafora病、戈谢病等。本患儿除惊厥发作、智力运动发育倒退外，体查发现肝脏增大，其弟弟肝脾明显增大并有脾功能亢进的表现，提示贮积性的疾病，考虑戈谢病的可能性大，可行 β -葡糖脑苷脂酶活性进一步明确诊断。

张教授：根据患儿的表现，进行性肌阵挛癫痫诊断明确。进行性肌阵挛癫痫是一组少见的、与遗传代谢异常密切相关的癫痫综合征，儿童或青春期是其高发年龄段。临床表现包括：频繁肌阵挛发作，其他多种发作形式（全面强直-阵挛发作、失神发作、局灶性发作等），发病后进行性智力运动倒退，共济失调表现（走路不稳，指鼻不准，不能走直线）。此综合征包含很多不同的病因，如神经元腊样质脂褐质沉积病、肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征、Lafora病、戈谢病、尼曼-匹克病等。病因学的诊断是本病治疗的关键。本患儿有惊厥发作、智力运动发育倒退，体查发现肝脏增大，其弟弟肝脾明显增大并有脾功能亢进的表现，提示贮积性的疾病，考虑戈谢病的可能性大。入院后患儿查 β -葡糖脑苷脂酶活性为 $1.8 \text{ nmol}/(\text{h}\cdot\text{mgPr})$ [参考值 $6\sim 16.7 \text{ nmol}/(\text{h}\cdot\text{mgPr})$]，患儿弟弟 β -葡糖脑苷脂酶为 $4.5 \text{ nmol}/(\text{h}\cdot\text{mgPr})$ ，戈谢病诊断明确。要与以下疾病相鉴别：（1）尼曼-匹克病：患儿有癫痫发作，进行性智力运动倒退及肝脏肿大，要注意尼曼-匹克病C型的可能。但尼曼-匹克病C型除上述表现外多伴有眼球上下活动障碍及猝倒发作，本例患儿临床表现不支持。（2）神经元腊样质脂褐质沉积病：此病早期症状不典型，随着疾病的进展出现进行性智力运动倒退，视力障碍及视网膜变性，共济失调，头颅MRI扫描示进行性脑萎缩，以小脑萎缩更明显，结合酶学检查（PPT1和TPP1酶活性）、皮肤活检进一步明确诊断。（3）肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征：此病既往在发育方面多落后于同龄儿，运动耐受性差，伴有视听受累及乳酸、丙酮酸升高。皮肤活检可以看到“破碎红纤维”。（4）Lafora病：患儿有癫痫发作、进行性智力运动倒退、共济失调及脑萎缩等表现，要注意与Lafora病鉴别。但此病起病年龄多在10岁后，部

分病人可以表现为枕区起源的局灶性发作，皮肤活检可发现 Lafora 小体。治疗方面：戈谢病单纯给予抗癫痫治疗效果差，应针对原发病给予酶（伊米苷酶）替代治疗。

姜教授：根据患儿的临床表现、家族史及辅助检查考虑戈谢病Ⅲ型。戈谢病是脂类贮积症中最常见的一种，为常染色体隐性遗传。GBA 是其致病基因，其发病率为 1/4 万~1/5 万。Grabowski 等^[1]报道，犹太人出生活婴中发病率高达 1/800。根据受累器官及发病年龄，将其分成 I 型、II 型及 III 型^[2-3]。I 型又称慢性（非神经病变）型，是最常见的类型，患者葡萄糖脑苷脂酶的活性相当于正常人的 18%~40%，儿童与成人均可发病，以学龄前儿童发病者多，起病缓慢，病程长，以肝脾大、贫血、骨骼受累为主要表现，无神经系统受累症状。发病越早，酶活性越低。II 型又称急性（神经病变）型，是最少见也是预后最差的一型，其酶活性低于正常人的 5%，多在 18 个月以内发病，以 3~4 个月多见，除 I 型的症状、体征外，神经系统症状明显，除此之外患儿肺内可有大量戈谢细胞浸润或并发肺炎，多有咳嗽、呼吸困难和紫绀，多在 2 岁内死于肺部感染。III 型又称亚急性型：较少见，其酶活性为正常人的 12%~20%，起病较 II 型缓慢，常在 2 岁左右发病，初期以脾肿大为主，肝脾肿大发展缓慢，经过数年后，逐渐出现神经系统症状如惊厥发作、智力低下等。晚期出现骨骼病变、脾功能亢进、全血细胞减少或出血。常在出现神经系统症状后数年左右死亡。本例患儿 7 岁 4 个月出现神经系统症状，表现为惊厥发作及认知发育倒退，体查发现肝脏增大，根据患儿的临床表现符合戈谢病Ⅲ型。患儿弟弟现 9 岁，以肝脏、脾脏增大及轻度贫血为主要表现，无神经系统受累，符合戈谢病 I 型。患儿及其弟弟表型不同，考虑与酶活性不同有关。肌阵挛发作是戈谢病少见的临床表现，目前多是个案报道，研究发现与 GBA 突变位点有相关性。研究发现病人有 V394L、N188S 和 G377S 3 种突变种的一种且没有 N370S 突变，很有可能具有肌阵挛发作^[4-5]。N370S 突变者神经系统症状较少，多与戈谢病 I 型相关。戈谢病的治疗包括：（1）酶替代治疗^[6]：

1989 年，国外开始使用胎盘提取的阿糖苷酶治疗戈谢病，1991 年又推出了基因重组的酶制剂伊米苷酶应用于临床。目前国际上已有超过 5000 例患者应用，部分患者用药超过 10 年。此患儿给予伊米苷酶替代治疗，效果显著。但此药价格昂贵，家庭难以长期坚持治疗。（2）对症治疗：包括支持、营养、输血或输红细胞，对 II 型患者还需给予止痛、抗癫痫等。脾切除适用于巨脾伴脾功能亢进患者，年龄在 4~5 岁以上。为了预防脾破裂、改善出血和感染症状，对 I 型和部分 III 型戈谢病患者建议行脾切除术。（3）其他治疗：目前国际上有通过造血干细胞移植治疗戈谢病的报道，但病例很少，尚缺乏循证医学证据。

随访

针对原发病给予患儿伊米苷酶替代治疗，治疗后患儿发作明显减少，走路较前好转，未出现明显不良反应，但是由于此药价格昂贵，因经济问题停用半年后症状加重，再次给予伊米苷酶治疗后病情好转。

[参 考 文 献]

- [1] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1263-1271.
- [2] 溶酶体贮积病医疗协作组,《中国戈谢病诊治专家共识》编委会. 中国戈谢病诊治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(10): 665-668.
- [3] Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006, 160(6): 603-608.
- [4] Park JK, Orvisky E, Tayebi N, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup[J]. *Pediatr Res*, 2003, 53(3): 387-395.
- [5] Choy FY, Zhang W, Shi HP, et al. Gaucher disease among Chinese patients: review on genotype/phenotype correlation from 29 patients and identification of novel and rare alleles[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2007, 38(3): 287-293.
- [6] Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease[J]. *Genet Med*, 2005, 7(2): 105-110.

（本文编辑：邓芳明）