

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.09.004

癫痫及相关疾病专题

· 述评 ·

## 儿童交替性偏瘫诊断现状

罗蓉

(四川大学华西第二医院 / 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

儿童交替性偏瘫 (alternating hemiplegia of childhood, AHC) 是一种罕见的神经系统发作性疾病, 发病率为 1:100000, 1971 年 Verret 和 Steele<sup>[1]</sup> 首次报道。近半个世纪以来, 对 AHC 的认识逐渐深入, 由最初的症状性诊断发展到基因学病因的明确。陈会报道 1 例典型儿童 AHC 病例, 并有基因学阳性结果支持, 增强了儿科医师对该病的认识, 为 AHC 的早期诊断提供了理论指导。

### 1 交替性偏瘫的临床诊断

目前, AHC 的临床诊断仍然沿用 1993 年提出的诊断标准<sup>[2]</sup>。作为一个以临床特征为诊断证据的疾病, 临床医生需要充分认识其典型症状、不典型症状、早期症状以及排除症状等, 才可能作出正确诊断。AHC 的典型症状主要包括: (1) 年龄特点, 起病年龄在 18 个月以内; (2) 瘫痪特点, 发作性肢体瘫痪, 入睡后消失, 醒后 10~20 min 可再次出现, 持续时间数分钟至数天。AHC 的可能伴随症状包括: (1) 发作间期或发作时的肢体强直, 肌张力不全, 舞蹈或手足徐动, 眼球震颤、斜视以及呼吸困难和植物神经机能紊乱等其他发作性症状; (2) 运动发育迟缓和智力低下以及癫痫, 也可表现为进行性智力障碍。AHC 的不典型症状主要有: (1) 18 个月以后发病; (2) 未累及双侧肢体; (3) 未出现肢体瘫痪。发作性肢体瘫痪是该病的核心症状, 原则上 100% 的发生率。AHC 患者在偏瘫发生前的早期症状目前认为主要是眼球异常运动、阵发性眼震等。AHC 的眼球异常运动出现频率国外文献报道 >90%, 国内报道在

50% 左右, 80% 以上在生后 3 个月内出现<sup>[3-5]</sup>。随着对 AHC 认识的提高以及基因测序技术的广泛应用, 有可能在 AHC 早期也就是偏瘫症状出现前就做出诊断。另外, AHC 的症状为发作性, 需要与癫痫相鉴别, 鉴别要点在于典型 AHC 的瘫痪发生与睡眠密切相关, 而且 AHC 的发作期脑电图无异常放电。AHC 也可与癫痫共病, 因此需重视病史和脑电图监测。

### 2 交替性偏瘫的病因及分子生物学诊断

对 AHC 病因的认识是一个复杂而漫长的过程, 自首次报道后近 30 年病因均不明。曾有研究将 AHC 归属于原发性血管功能异常疾病, 认为是“复杂型偏头痛”。影像学技术的发展包括 MRI 及 PET 技术也未能给 AHC 的病因探索带来实质性进展<sup>[6-7]</sup>。AHC 患者线粒体呼吸链酶活性异常的发现<sup>[8]</sup>, 提示线粒体功能异常可能参与了 AHC 发病机制, 需要与一些代谢性疾病如丙酮酸脱氢酶缺乏症、线粒体脑肌病 (特别是 MELAS)、葡萄糖转运体 1 缺乏症等相鉴别。

AHC 的遗传学病因研究经历了从细胞生物学到分子生物学的历程。1992 年 Mikati 等<sup>[9]</sup> 发现 AHC 的致病基因可能位于 3p 或 9q 靠近易位突变点的位置。在本病发现初期, 一些学者根据 AHC 的临床特点与偏头痛相似, 分析二者可能存在相同发病机制, AHC 发病机制可能与偏头痛的 ATP1A2、CACNA1A、SCN1A 基因突变相关<sup>[10-15]</sup>。因为 AHC 与葡萄糖转运体 1 缺乏症临床相似, 有研究提出 AHC 与编码葡萄糖转运体 1 的

[收稿日期] 2017-02-27; [接受日期] 2017-07-10  
[作者简介] 罗蓉, 女, 博士, 主任医师, 教授。

SLC2A1、SLC1A3 基因突变有关<sup>[16-19]</sup>。2012 年人类发现 AHC 相关基因 ATP1A3, 75% 的 AHC 患者存在 ATP1A3 基因杂合子突变, 证实 AHC 为常染色体显性遗传, ATP1A3 基因突变多为新生突变, 也有部分家系的报道<sup>[20-21]</sup>。ATP1A3 基因编码钠钾 ATP 酶  $\alpha 3$  亚单位, 位于染色体 19q13.2, 包含 23 个外显子, 编码 1014 个氨基酸, 组成的大分子有 6 个胞内结构域、10 个螺旋和 5 个胞外结构域。钠钾 ATP 酶是一种膜结合转运蛋白, 具有 ATP 水解酶活性, 主要在神经元细胞表达, 是一个关键的转移跨膜蛋白, 负责神经元细胞膜钠离子和钾离子的转运, 最终调节大脑功能<sup>[22]</sup>。ATP1A3 基因突变也是快速肌张力不全-帕金森病 (RDP) 和 CAPOS (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss) 综合征的遗传学病因, 提示 AHC 与 RDP 可能存在共同的遗传学基础。但 AHC 相关的 ATP1A3 基因突变可引起钠钾 ATP 泵的  $3\alpha$  亚基蛋白活性降低, 并不引起蛋白表达下降; 而与 RDP 相关的 ATP1A3 基因突变同时引起蛋白表达下降和蛋白活性降低<sup>[20]</sup>。

AHC 的 ATP1A3 基因突变率为 78%~100%, 98% 为散发病例, 突变类型以错义突变为主。突变主要位于跨膜区域, 不同突变导致的临床表型存在差异, 以 p.Asp801Asn、p.Glu815Lys 和 p.Gly947Arg 突变较为多见, 其中 p.Glu815Lys 突变的临床表型较严重、更容易发生严重的精神运动异常, p.Asp801Asn 突变的临床表型较轻, p.Gly947Arg 突变预后最好, p.Glu815Lys 或 p.Gly947Arg 突变的 AHC 患者癫痫发生年龄早于 p.Asp801Asn 突变患者<sup>[20-24]</sup>。

### 3 交替性偏瘫的预后

在 AHC 的自然病程中, 偏瘫和眼球异常运动在 0~2 岁发作频繁, 随着年龄增长, 发作逐渐减少, 但自主神经功能异常和强直发作持续存在; 继发癫痫可出现在任何年龄, 一般多发生在青春期。AHC 可出现猝死, 神经系统受损越严重, 猝死发生率越高。本病的自然病程存在多样化及预后的不可预知性, 长期不良预后包括: 步态不稳、舞蹈症或肌张力障碍、精神运动发育迟滞等<sup>[5]</sup>。

### 4 结语

AHC 是一种严重的罕见的神经系统发作性疾病, 症状多样, 容易误诊。识别偏瘫发作前的早期症状如眼球异常运动、阵发性眼震等有助于 AHC 早期诊断, 发现 ATP1A3 基因突变可确诊本病。但相同的基因型可能有不同的临床表型, 提示 AHC 存在其他修饰基因或表观遗传方面的影响。AHC 尚无有效治疗方法, 对其分子生物学机制的进一步研究, 将有利于治疗方法的突破。

#### [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] Bourgeois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood[J]. *J Pediatr*, 1993, 122(5 Pt 1): 673-679.
- [3] Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(3): e534-e541.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Zupanc ML, Dobkin JA, Perlman SB. 123I-iodoamphetamine SPECT brain imaging in alternating hemiplegia[J]. *Pediatr Neurol*, 1991, 7(1): 35-38.
- [7] Sasaki M, Sakuma H, Fukushima A, et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood[J]. *Brain Dev*, 2009, 31(1): 20-26.
- [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] Mikati MA, Maguire H, Barlow CF, et al. A syndrome of autosomal dominant alternating hemiplegia: clinical presentation mimicking intractable epilepsy; chromosomal studies; and physiologic investigations[J]. *Neurology*, 1992, 42(12): 2251-2257.
- [10] Hosking GP, Cavanagh NP, Wilson J. Alternating hemiplegia: complicated migraine of infancy[J]. *Arch Dis Child*, 1978, 53(8): 656-659.
- [11] Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, et al. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia of childhood[J]. *J Med Genet*, 2004, 41(8): 621-628.
- [12] Al-Bulushi B, Al-Hashem A, Tabarki B. A wide clinical phenotype spectrum in patients with ATP1A2 mutations[J]. *J*

- Child Neurol, 2014, 29(2): 265-268.
- [13] Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation[J]. Ann Neurol, 2004, 55(6): 884-887.
- [14] de Vries B, Stam AH, Beker F, et al. CACNA1A mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood[J]. Cephalalgia, 2008, 28(8): 887-891.
- [15] Vila-Pueyo M, Pons R, Raspall-Chaure M, et al. Clinical and genetic analysis in alternating hemiplegia of childhood: ten new patients from Southern Europe[J]. J Neurol Sci, 2014, 344(1-2): 37-42.
- [16] Weller CM, Leen WG, Neville BG, et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood[J]. Cephalalgia, 2015, 35(1): 10-15.
- [17] Vuillaumier-Barrot S, Panagiotakaki E, Le Bizec C, et al. Absence of mutation in the SLC2A1 gene in a cohort of patients with alternating hemiplegia of childhood (AHC)[J]. Neuropediatrics, 2010, 41(6): 267-269.
- [18] De Grandis E, Stagnaro M, Biancheri R, et al. Lack of SLC2A1 (glucose transporter 1) mutations in 30 Italian patients with alternating hemiplegia of childhood[J]. J Child Neurol, 2013, 28(7): 863-866.
- [19] de Vries B, Haan J, Stam AH, et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the glutamate transporter EAAT1[J]. Neuropediatrics, 2006, 37(5): 302-304.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Dobretsov M, Stimers JR. Neuronal function and alpha3 isoform of the Na/K-ATPase[J]. Front Biosci, 2005, 10: 2373-2396.
- [23] Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood-a study of 155 patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 123.
- [24] 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.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

## 《实用儿童脑病学》新书介绍

儿童脑损伤和脑病是危害儿童健康成长和人口素质的主要疾病,严重影响儿童社会交往能力、适应能力、注意力和学习能力,甚至导致癫痫、视听障碍、语言障碍、智力障碍、脑性瘫痪、植物状态等神经伤残。

由陈光福教授主编、人民卫生出版社出版的《实用儿童脑病学》,全书共30章,139万字,460多幅图(部分彩图),涉及儿童神经发育、神经解剖、神经影像学检查、脑功能检查、神经学检查评估、神经保护治疗、神经免疫治疗、神经修复治疗与康复治疗,以及各种儿童脑疾病的病因、发病机制、病理、临床表现、诊断方法与治疗进展等内容。

本书编委为从事儿童神经发育基础、神经影像、神经电生理、神经内科、神经外科、儿童康复和新生儿等专业的专家,专家们历时2年精心撰写,反复修改、补充,力求反映本领域近5年国内外的最新研究进展、诊治指南和专家共识,以及作者的临床经验与研究成果,并对新的探索性治疗应用前景进行了述评和展望。全书图文并茂、条理清晰、内容丰富、可读性强,是一部具有先进性、科学性和实用性的专业参考书。

有意购买者请联系王波医师,电话:13823108103,邮箱:66286432@qq.com。