

论著·案例分析

反复抽搐、肺部感染并发育落后

熊娟 彭镜 段浩林 陈晨 王晓乐 陈施梦 尹飞

(中南大学湘雅医院儿科 / 湖南省儿童智力障碍研究中心, 湖南 长沙 410008)

1 病例介绍

患儿,女,4个月,因反复抽搐、肺部感染、发育落后4个月就诊。患儿于生后12d无明显诱因出现抽搐:表现为眨眼、左嘴角歪斜、流涎、左侧肢体强直、呼之不应,持续约1min自行缓解,发作频次不详,未予抗癫痫药物治疗;3月龄抽搐加重,表现基本同前,持续约1min自行缓解,1~4次/d,予丙戊酸钠溶液(每日14mg/kg)抗癫痫治疗,4月龄后发作形式转变为点头抱球样成串发作,每天数次。4月龄时追光追物欠佳、不易逗笑、不能竖头。患儿自新生儿期反复肺部感染,可伴腹泻,间隔1个月左右1次,就诊于当地医院,经抗感染、止泻等对症支持治疗发热、咳嗽、腹泻症状可好转。

患儿为第2胎,剖宫产出生,出生时无缺氧窒息史,出生胎龄39周,出生体重3500g,生后因“反应欠佳”住院4天,诊断不详。哥哥4岁,体健。其舅舅于生后7d不明原因夭折。否认家族近亲婚配史,否认癫痫家族史。

体格检查:体重9kg,头围40cm($P_{25} \sim P_{50}$),前囟平软、约1.5cm×1.5cm,精神反应差,避光反射欠灵敏,追光、追物欠佳,不能竖头,神清,咽稍充血,双肺呼吸音较粗,可闻及湿罗音。心脏查体阴性。腹部稍膨隆,肝肋下4.5cm、质软,脾肋下未及。脊柱四肢、肛门外生殖器无畸形。四肢肌力、肌张力正常,双侧膝反射引出,双侧巴氏征阳性。

实验室检查:血常规基本正常。肝肾功能、心肌酶、血电解质及血糖、血乳酸、血氨均正

常。呼吸道7种病毒抗原、输血前四项、衣原体抗体均阴性;肝炎全套:乙肝表面抗体阳性,余阴性。肺炎支原体抗体1:320阳性。免疫全套:IgG 2.73g/L(3.05~6.87g/L),IgA<66.70mg/L(110~450mg/L);全淋巴细胞计数正常。脑脊液常规、生化、革兰染色、墨汁染色、抗酸染色正常,脑脊液支原体抗体、腺病毒抗体均阴性。脑脊液细菌培养、血液细菌培养+药敏、尿液细菌培养+药敏均提示无菌生长。心电图未见异常。胸片示右上肺片状密度增高影。胸部CT示右上肺尖段、后段感染性病变可能性大;纤维支气管镜示化脓性支气管炎。脑电图示高度失律,监测到两种发作形式:成串的痉挛发作和强直-痉挛发作。头颅磁共振未见异常。4月龄Gesell发育商评估提示重度智力障碍。

2 诊断思维

4月龄女孩,新生儿期出现抽搐,初起为局灶性运动发作,4月龄时转变为痉挛和强直-痉挛发作,脑电图提示高度失律,并有发育落后及反复感染。根据2017年国际抗癫痫联盟对发作和癫痫的新分类^[1],患儿为无热抽搐,发作无明显诱因,发作形式刻板、突发突止,脑电图有痫样波发放,癫痫诊断明确,而且发作类型由局灶性发作转变为痉挛、强直-痉挛发作,结合脑电图高度失律,及全面性发育落后,婴儿痉挛诊断明确。从癫痫病因的六个方面:结构性病因、遗传性病因、感染性病因、代谢性病因、免疫相关及原因不明等病因进行分析^[1]:患儿头颅磁共振正常,无出生室

[收稿日期] 2017-11-29; [接受日期] 2018-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370771);国家重点研发计划项目(2016YFC1306202)。

[作者简介] 熊娟,女,硕士研究生。

[通信作者] 尹飞,男,主任医师,教授。

息史及脑脊液检查异常,无结构性及感染性病因;免疫相关性癫痫呈亚急性病程,发病年龄多在学龄前期或学龄期,发作形式多为局灶性发作,常伴精神行为异常、自主神经功能紊乱表现,与本例患儿的临床特点不相符,故考虑免疫相关病因可能性小,必要时进行自身免疫性脑炎筛查;患儿起病年龄早,需注意除外代谢性病因,完善血氨基酸和酰基肉碱谱分析以及尿液有机酸分析;患儿起病年龄早,家族有早夭史,且遗传性病因是构成婴儿痉挛主要病因之一,完善遗传学检查以明确病因。

3 进一步检查

(1) 血液氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析:正常。

(2) 线粒体基因组测序分析未见异常。临床已知单基因疾病 Panel 测序发现:GNAO1 (OMIM 139311) 在 6 号外显子存在 c.607G>A, p.Gly203Arg 杂合错义突变, Sanger 测序进行验证及父母来源分析提示为新生突变(图 1)。

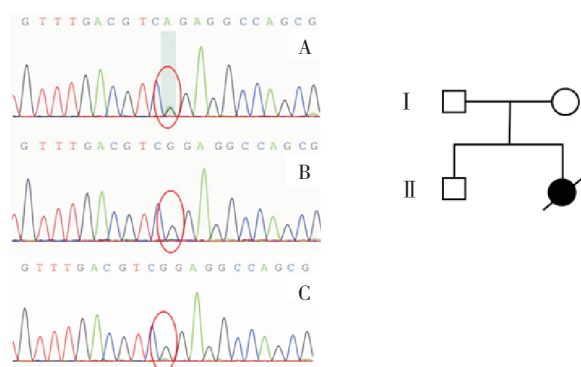


图1 患儿 GNAO1 基因突变分析和家系图 A: 患儿 DNA 双链之一第 607 位碱基发生错义突变 c.607G>A (p.G203R) (红色圆圈); 患儿父母(B、C)相同基因位点(红色圆圈)均未见此突变。□示正常男性,○示正常女性,●示死亡的女性患者。

4 诊断及确诊依据

根据患儿临床特点以及基因测序结果,确诊为早发性癫痫脑病 17 型(early infantile epileptic encephalopathy, EIEE17)。依据:(1)新生儿期起病,表现为癫痫、精神运动发育落后,脑电图示高度

失律,诊断早发型癫痫脑病明确;(2)未找到大脑结构异常及颅内感染依据,血液氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析结果正常,无代谢性疾病线索;(3)基因测序发现早发型癫痫脑病致病性基因 GNAO1 新发杂合突变,且该突变已被证实为 EIEE 致病性突变。

5 临床经过

因患儿丙戊酸钠治疗反应欠佳,予以减停,先后加用托吡酯(最大量每日 2.0 mg/kg)和氨己烯酸(最大量每日 100 mg/kg),因入院时肺部感染,未予促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗。20d 后症状控制,出院。

出院后患儿未再出现癫痫发作,8 月龄时因反复低热,逐渐减停托吡酯,改用左乙拉西坦(最大量每日 28 mg/kg)抗癫痫治疗,无复发。随访至 12 月龄,患儿仍竖头不稳,不能逗笑,追光追物反应欠佳。

患儿出院后平均每个月均因“发热、咳嗽”住院治疗,肺部 CT 提示右侧肺部感染性病变迁延不愈,并逐渐进展为双肺病变,12 月龄因“重症肺炎”死亡。

6 讨论

早发性癫痫脑病(EIEE)是指新生儿期或婴儿早期发病的一类癫痫,其频繁的癫痫发作与痫样放电对大脑发育和成熟极为有害,严重影响婴幼儿的认知功能及感觉和运动发育^[2-3]。该类疾病预后与病因密切相关,需及早针对病因进行治疗,提高患儿生存质量。2017 年国际抗癫痫联盟对发作和癫痫的新分类中指出对于癫痫的病因研究应贯穿该病诊断及治疗整个过程,并将其病因分为六大类:结构性病因、遗传性病因、感染性病因、代谢性病因、免疫相关病因、原因不明^[1]。在遗传性病因中,随着基因检测技术的快速发展,越来越多单基因被发现与早发型癫痫脑病相关,目前在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)中与 EIEE 相关的单基因已发现 57 种,如 CDKL5、KCNQ2、STXBP1、SCN1A 等^[4]。2013 年 Nakamura 等^[5]首次在癫痫脑病患者发现 GNAO1 新发杂合突变,定

义由该类基因突变所致癫痫脑病为早发型癫痫脑病 17 型 (EIEE17)。本例患儿因反复抽搐、肺部感染、精神运动发育落后就诊,基因测序分析发现 GNAO1 在 6 号外显子的新生突变: c.607G>A, p.Gly203Arg, 确诊为早发性癫痫脑病 17 型。

GNAO1 (OMIM 139311) 基因在大脑大量表达, 位于 16q13, 编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 亚基多肽链 O ($G\alpha_o$), 主要参与第二信使信号传递^[6]。GNAO1 编码的 G 蛋白耦合受体 $G\alpha$ 亚基多肽链 O ($G\alpha_o$) 参与跨膜信号转导, 基础状态下 $G\alpha$ 与鸟苷二磷酸 (GDP) 结合形成 $G\alpha\beta\gamma$ 复合物, 当七次跨膜结构受体与其激动剂结合时, 通过催化 $G\alpha$ 亚基上 GDP 向 GTP 的活化来激活 G 蛋白, 随后 GTP 结合的 $G\alpha$ 从 $G\beta\gamma$ 解离, 激活相应下游效应物。同时 $G\alpha_o$ mRNA 可调节离子通道, 在电生理试验中发现 GNAO1 突变导致其介导的钙电流抑制下降^[5]。动物实验^[7]发现, 敲除 $G\alpha_o$ 的小鼠临床表型复杂, 可出现震颤、严重癫痫、异常行为等神经系统症状, 并早期死亡。

GNAO1 突变所致早发型癫痫脑病 17 型常在生后 1 周至 1 个月出现难治性癫痫、严重精神运动发育迟滞, 脑电图痫样波发放, 头颅影像学出现脑萎缩、胼胝体发育不良等异常改变^[6]。EIEE17 型的癫痫发作形式多样, 病初常为部分性发作、强直发作, 后期可出现痉挛发作、复杂部分性发作、强直阵挛、肌阵挛等多种发作形式; 起病时脑电图即有异常放电, 严重者可出现暴发抑制、高度失律, 多灶性放电在此类患者多见; 早期头颅磁共振可正常, 随着病程进展可出现脑萎缩 (包括双侧大脑半球、小脑等), 部分患者

在早期即有髓鞘发育延迟、胼胝体发育不良等头颅影像学改变^[2,5,8-9]。EIEE 17 型患儿的预后极差, 癫痫发作常难以控制, 所有患儿均有严重精神运动发育迟滞^[2,5,8-9]。但有学者认为, 因 GNAO1 突变导致钙电流抑制下降, 选择性钙离子内流通道阻滞剂如托吡酯可能有效^[5]。本例患儿对托吡酯和氨己烯酸的治疗反应好, 但抽搐控制后, 精神运动发育无实质性进步。但有文献^[5,7]报道患儿对托吡酯治疗反应不佳。

自 2013 年 Nakamura 等^[5]报道首例早发型癫痫脑病 17 型至今, 国际上已有超过 30 例的报道^[9], 本例为国内首例早发型癫痫脑病 17 型, 而且伴有反复肺部感染, 于 12 月龄因“重症肺炎”死亡。国外学者^[10]报道的 EIEE17 型患儿也有反复肺部感染。这可能与 $G\alpha_o$ 调控肥大细胞炎症因子释放等机制相关^[11]。因此对于诊断为 EIEE17 型的患儿需关注肺部情况, 以期改善患儿生活质量及延长寿命。

7 结语

早发型癫痫脑病是国内外高度关注的问题, 分子诊断技术的进步为其诊断及治疗带来了革命性改变, 越来越多遗传性病因被认识。本例患儿婴儿早期起病, 因反复抽搐、肺部感染、精神运动发育落后就诊, 经头颅影像学、脑脊液检查、代谢筛查等未能确诊, 最后基因检测发现 GNAO1 突变。因此, 建议对于不明原因早发性癫痫脑病患者需尽早进行遗传学检测, 尤其是合并反复肺部感染者需警惕 GNAO1 基因突变。

[摘要] 患儿, 女, 4 月龄, 新生儿期出现抽搐, 初起为局灶性运动发作, 4 月龄时转变为痉挛和强直-痉挛发作, 并有发育落后及反复肺部感染。脑电图示高度失律, 头颅磁共振、脑脊液检查正常, 血氨、血乳酸、血液氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析正常, 基因检测发现 GNAO1 c.607G>A (p.G203R) 新生杂合错义突变, 确诊为 GNAO1 相关早发性癫痫脑病 (EIEE17 型)。改用托吡酯和氨己烯酸治疗, 癫痫发作控制, 但精神运动发育无进步, 肺部感染反复, 12 月龄时因重症肺炎死亡。对于不明原因早发性癫痫脑病患者需警惕 GNAO1 基因突变, 尽早进行遗传学检测, 并注意可能合并反复肺部感染。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20 (2): 154-157]

[关键词] 早发性癫痫脑病; GNAO1 基因; 反复肺部感染; 精神运动发育落后

Recurrent convulsion and pulmonary infection complicated by psychomotor retardation in an infant

XIONG Juan, PENG Jing, DUAN Hao-Lin, CHEN Chen, WANG Xiao-Le, CHEN Shi-Meng, YIN Fei. Department of

Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Yin F, Email: yf2323@hotmail.com)

Abstract: A 4-month-old girl developed convulsion in the neonatal period, which was focal motor seizures in the initial stage and later became spasm and tonic spasm. And the girl also had psychomotor retardation and recurrent pulmonary infection. Electroencephalography showed hypsarrhythmia, normal results were obtained from cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid examination, and urine organic acid analysis, as well as the spectral analyses of blood ammonia, blood lactic acid, blood amino acids, and acylcarnitines. Gene detection revealed a *de novo* heterozygous mutation, c.607G>A (p.G203R), in GNAO1. The girl was then diagnosed with GNAO1-associated early infantile epileptic encephalopathy (EIEE type 17). The seizures were well controlled by topiramate and vigabatrin, but there was no improvement in psychomotor development. She also suffered from recurrent pulmonary infection and died at the age of 12 months due to severe pneumonia. For children with unexplained early infantile epileptic encephalopathy, GNAO1 gene mutations should be considered and genetic tests should be performed as early as possible. Recurrent pulmonary infection should also be taken seriously.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(2): 154-157]

Key words: Early infantile epileptic encephalopathy; GNAO1 gene; Recurrent pulmonary infection; Psychomotor retardation

[参 考 文 献]

- [1] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [2] Arya R, Spaeth C, Gilbert DL, et al. GNAO1-associated epileptic encephalopathy and movement disorders: c.607G>A variant represents a probable mutation hotspot with a distinct phenotype[J]. *Epileptic Disord*, 2017, 19(1): 67-75.
- [3] Arafat A, Jing P, Ma Y, et al. Unexplained early infantile epileptic encephalopathy in Han Chinese children: Next-generation sequencing and phenotype enriching[J]. *SciRep*, 2017, 7: 46227.
- [4] McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 304-316.
- [5] Nakamura K, Kodera H, Akita T, et al. De Novo mutations in GNAO1, encoding a G α subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(3): 496-505.
- [6] Pearson TS, Helbig I. Epileptic encephalopathy, movement disorder, and the yin and yang of GNAO1 function[J]. *Neurology*, 2017, 89(8): 754-755.
- [7] Jiang M, Gold MS, Boulay G, et al. Multiple neurological abnormalities in mice deficient in the G protein Go[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(6): 3269-3274.
- [8] Saitou H, Fukai R, Ben-Zeev B, et al. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(1): 129-134.
- [9] Schorling D, Dietel T, Evers C, et al. Expanding phenotype of *de novo* mutations in GNAO1: Four new cases and review of literature[J]. *Neuropediatrics*, 2017, 48(5): 371-377.
- [10] Talvik I, Møller RS, Vaher M, et al. Clinical phenotype of *de novo* GNAO1 mutation: Case report and review of literature[J]. *Child Neurol Open*, 2015, 2(2): 2329048X15583717.
- [11] Yu Y, Huang Z, Mao Z, et al. Go is required for the release of IL-8 and TNF- α , but not degranulation in human mast cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 780: 115-121.

(本文编辑: 俞燕)