

## 促肾上腺皮质激素治疗 Rett 综合征 1 例及文献复习

陈蔚, 廖建湘, 陈黎

(深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026)

[中图分类号] R596 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2009)03-0235-02

Rett 综合征(Rett syndrome)是一种与自闭症有相似之处的遗传性疾病,它与 X 染色体连锁的 *MeCP2* 基因突变有关,目前尚无有效治疗方法。Rett 综合征多发生于女孩,发病率约为 1/10 000,很少影响男童。

我院收治 1 例 Rett 综合征患儿,女,3 岁 11 个月,因手部刻板动作 1 年半,反复抽搐 3 个月入院。患儿生后 1 年未见异常,无喂养困难史,智力、发育、运动正常。3 个月会抬头,6 个月会坐,1 岁 3 个月左右会走路、说简单的话。2 岁左右患儿出现反应逐渐迟钝,行动不稳,易摔倒,2 岁半左右手部出现刻板动作,表现为反复拍手、双手抓捏、揉搓,逐渐加重,手部功能逐渐废用,上肢不能主动拿物,不能拿碗、勺自己进食,甚至摔倒时没有保护性手部撑地动作;下肢运动功能受到影响,能走路,但协调性及平衡能力差,易摔跤。语言功能逐渐丧失,不能表达,对外界事物不感兴趣,不与人交流,甚至没有目光交流;情绪易怒,易出现凝视、傻笑、尖叫动作,经常有阵发性过度换气。3 个月前患儿无明显诱因出现反复抽搐发作,表现为双眼凝视,口唇发绀,口吐泡沫,四肢僵硬抽动,每次持续约 2~3 min,可自行缓解,每天可发作 1~2 次。母孕期体健,足月顺产,出生时顺利,家族中未见类似病史患者。查体:神清,全身皮肤无皮疹及色素沉着斑,头围 47 cm,双侧瞳孔等大同圆,对光反射灵敏,无眼球震颤,心、肺、腹未见异常;肌力、肌张力正常,膝腱反射未见异常,病理反射未引出。辅助检查:头部 MRI 未见异常,染色体核型分析未见异常。101 种常见遗传代谢性疾病尿筛查(气相色谱-质谱分析法)未见异常。脑电图检查:清醒背景活动慢,额颞区为主见局限性  $\delta$  波及活动,睡眠背景紊乱,睡眠周期无法分辨;清醒及睡眠中皆可见慢-尖慢复合波全导发放;睡眠中见睡眠

快节律及其后脑波部分抑制现象;临床痉挛成串发作伴同期脑电图异常改变。入院后临床诊断为 Rett 综合征、继发性癫痫。后在北京大学第一医院进行基因检查,在位于染色体 Xq28 的 *MeCP2* 基因发现杂合性突变。突变类型为移码突变:c. 806delG, Rett 综合征被确诊。入院后先后给予拉莫三嗪、丙戊酸钠、卡马西平口服抗癫痫治疗,同时应用促肾上腺皮质激素(ACTH)20 IU/日连续静脉滴注 4 周,之后改为泼尼松 2 mg/kg 口服治疗 4 周,再逐渐减量,每周减 5 mg,直至停用。随访 1 年患儿手部刻板动作减少,与人交流增多,对周围事物有注意,能与小朋友一起玩耍,一直无抽搐,未见明显发育倒退,但仍不能语言表达。

讨论: Rett 综合征是一种临床不多见的严重影响儿童精神、运动发育的神经系统遗传性疾病,1999 年发现编码 *MeCP2* 的基因突变是引起 Rett 综合征的主要病因。该基因突变导致 Rett 综合征的机制尚不明确, *MeCP2* 基因的突变不仅导致 Rett 综合征,并且还与其他疾病如自闭症等有关<sup>[1]</sup>。目前诊断主要依靠临床表现,由于患儿发病年龄在 6~18 个月,有与人交往障碍、语言功能丧失、智力落后表现,并伴有癫痫发作,容易误诊为孤独症和癫痫性脑病,但患儿刻板动作及手功能逐渐废用是此病所特有的、最持久的临床特征。随着 *MeCP2* 基因筛查的开展,为早期病例、散发、不典型病例的诊断提供了依据。治疗上无特殊方法,既往报道有理疗、康复治疗来改善运动功能,及对症治疗等,但都不能彻底改变患儿终身残疾的结局。以往的研究表明,部分 Rett 综合征患儿皮肤、肌肉及外周神经组织中线粒体数目、形态及体积异常,肌肉有线粒体呼吸链酶复合体功能异常<sup>[2]</sup>,我国学者的研究也显示 Rett 综合征患儿有线粒体结构与功能异常<sup>[3]</sup>。他们对一部

[收稿日期] 2008-06-19; [修回日期] 2008-08-07

[作者简介] 陈蔚,女,硕士,主治医师。主攻方向:儿童神经内分泌系统疾病。

分患儿采用“左旋肉碱”进行治疗,发现对患儿睡眠、能量水平和交流能力及临床症状有显著改善<sup>[4,5]</sup>。另外国外最近动物实验证实:MeCP2蛋白在调控神经元活动依赖性表达的特异基因,如脑源性神经营养因子(BDNF)上发挥作用,MeCP2突变体上 BDNF 的缺失可以引起更早发病或加速疾病的进程,而 BDNF 在 MeCP2 突变的大脑上过度表达,可以引起更晚起病或减慢疾病进程,这说明对脑 BDNF 表达的调控可能是对 Rett 综合征或注意力缺陷多动症(ADHD)等与 MeCP2 基因突变有关的疾病的一种治疗手段<sup>[6]</sup>。Semax 是 ACTH N 末端片段(4~10)的七肽类似物,具有 ACTH 的激发啮齿类和人类学习和记忆功能的作用,但却完全可以避免任何与全长 ACTH 分子相关的激素的副作用<sup>[7]</sup>。动物实验表明在大鼠基底前脑存在着 Semax 特异结合位点<sup>[8]</sup>,在 mRNA 水平 Semax 诱导大鼠基底前脑 BDNF 合成增加 8 倍,神经生长因子合成增加 5 倍<sup>[9]</sup>;在细胞水平, Semax 被证明可以阻止培养的大鼠基底前脑胆碱能神经元的死亡,并激发胆碱乙酰基转移酶<sup>[10]</sup>和乙酰胆碱酯酶的活性,是对突触可塑性的有力调节者,可显著影响海马和数个前脑的功能,在信息接收时可增加选择性注意力,改善记忆力,并增进学习能力<sup>[11]</sup>,因而 Semax 可以有效地改善 Rett 综合征的症状<sup>[12]</sup>。并且此肽相对于 ACTH(4~10)片段对酶的裂解作用具有更大的抵抗力,因而在体内具有作用延长 20 倍的优点<sup>[13]</sup>。早在上世纪九十年代末期俄罗斯等国就已用来治疗缺血缺氧性脑病、中风、脑外伤等疾病,促进对极端情况的适应,改善学习能力和记忆结构<sup>[11]</sup>。随着目前国内对外对 Rett 综合征研究的深入,ACTH 及其类似物 Semax 对 Rett 综合征及 ADHD 的治疗作用具有巨大的潜在价值,但尚需在 Rett 综合征动物模型及临床实践上进一步探索。

我科接收此病人后从患儿的癫痫症状着手,给予 ACTH 及丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪治疗,患儿不仅癫痫症状控制,而且患儿的行为、智力也有改善,出院后随访 1 年,患儿与人交往能力增加,喜欢与小朋友一起玩耍,对音乐、语言的注意力增强,运动的平衡性、协调性改善,经常跌跤现象减少。本例病人症状改善,考虑不仅与癫痫发作控制以及癫痫性脑病改善有关,而且从 Semax 对中枢神经系统作用的研究结果、作用机制推测,此患儿症状改善也可能与 ACTH 及其类似物对 BDNF 的作用有关。关于 ACTH 及其类似物对 Rett 综合征、ADHD 的治疗作用尚未在国内有报道,国外也仅处于研究阶段,作为

一种治疗 Rett 综合征、ADHD 等疾病新的方法,这也是我们将来进一步研究的课题。

### [参 考 文 献]

- [1] Zappella M, Meloni I, Longo I, Canitano R, Hayek G, Rosaia L, et al. Study of MECP2 gene in Rett syndrome variants and autistic girls[J]. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet, 2003, 119B(1):102-107.
- [2] Cardaioli E, Dotti MT, Hayek G, Zappella M, Federico A. Studies on mitochondrial pathogenesis of Rett syndrome: ultrastructural data from skin and muscle biopsies and mutational analysis at mt-DNA nucleotides 10463 and 2835 [J]. J Submicrosc Cytol Pathol, 1999, 31(2):301-304.
- [3] 孟洪弟,戚豫,潘虹,武期专,吴希如. Rett 综合征患儿线粒体结构及功能缺陷的研究[J]. 中华儿科杂志,2001,39(9):518-521.
- [4] Ellaway CJ, Peat J, Williams K, Leonard H, Christodoulou J. Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome[J]. Brain Dev, 2001, 23 (Suppl 1):S85-89.
- [5] 包新华,潘虹,宋福英,吴希如. Rett 综合征的临床特征及 MeCP2 的基因型与表型的关系研究[J]. 中华儿科杂志, 2004,42(4):252-255.
- [6] Tsai SJ. Lithium and antidepressants: potential agents for the treatment of Rett syndrome[J]. Med Hypotheses, 2006, 67(3):626-629.
- [7] Antonova SV, Akhalaia MIa, Baizhumanov AA, Shestakova SV, Goncharenko EN, Krushinskaia IaV, et al. Functional and biochemical correlates of hypoxic shock: cooperative effect of the regulatory peptides[J]. Biull Eksp Biol Med, 1997, 124(10):400-402.
- [8] Dolotov OV, Karpenko EA, Seredenina TS, Inozemtseva LS, Levitskaya NG, Zolotarev YA, et al. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4-10), binds specifically and increases levels of brain-derived neurotrophic factor protein in rat basal forebrain[J]. J Neurochem, 2006, 97 (Suppl 1):82-86.
- [9] Shadrina MI, Dolotov OV, Grivennikov IA, Slominsky PA, Andreeva LA, Inozemtseva LS, et al. Rapid induction of neurotrophin mRNAs in glial cell cultures by Semax, an adrenocorticotropic hormone analog[J]. Neurosci Lett, 2001, 308(2):115-118.
- [10] Miasoedova NF, Skvortsova VI, Nasonov EL, Zhuravleva Elu, Grivennikov IA, Arsen'eva EL, et al. Investigation of mechanisms of neuro-protective effect of semax in acute period of ischemic stroke[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1999, 99(5): 15-19.
- [11] Antonova SV, Akhalaia MIa, Baizhumanov AA, Shestakova SV, Goncharenko EN, Krushinskaia IaV, et al. Functional and biochemical correlates of hypoxic shock: cooperative effect of the regulatory peptides[J]. Biull Eksp Biol Med, 1997, 124(10):400-402.
- [12] Tsai SJ. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4-10), is a potential agent for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder and Rett syndrome[J]. Med Hypotheses, 2007, 68(5): 1144-1146.
- [13] Potaman VN, Alfeeva LY, Kamensky AA, Levitskaya NG, Neza-vibatko VN. N-terminal degradation of ACTH(4-10) and its synthetic analog Semax by the rat blood enzymes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 176(2):741-746.

(本文编辑:邓芳明)