

·临床研究·

离子通道基因突变相关儿童癫痫性脑病33例 临床特征和基因突变分析

康庆云,廖红梅,杨赛,廖彩时,方红军,杨理明

作者单位
湖南省儿童医院
神经内科
长沙 410007
收稿日期
2020-08-06
通讯作者
杨理明
hnsetyysjnk@
163.com

摘要 目的:探讨离子通道基因突变相关儿童癫痫性脑病的基因突变特点和临床特征,为精准治疗及遗传咨询提供依据。**方法**:应用靶向捕获二代测序方法,对2016年7月至2020年1月在湖南省儿童医院神经内科就诊的儿童癫痫脑病患者进行基因变异分析,并应用Sanger测序对变异及来源进行验证。收集分析经基因检测确诊为离子通道基因突变相关儿童癫痫性脑病患者33例的临床资料,对其临床特征及基因突变进行分析归纳总结。**结果**:33例离子通道基因突变相关癫痫脑病患者中,遗传性基因突变4例,新生基因突变29例。其中,SCN1A基因突变14例,KCNQ2基因突变5例,SCN2A基因突变5例,KCNT1基因突变4例,GABRB3基因突变2例,KCNB1基因突变、SCN8A基因突变、CACNA1A基因突变各1例。临床诊断为Dravet综合征14例,婴儿癫痫伴游走性局灶性发作4例,大田原综合征4例,婴儿痉挛症2例,非特异性癫痫性脑病9例。33例均给予多种抗癫痫药物治疗(其中6例联合生酮饮食)。随访3~43个月,癫痫发作未控制17例,癫痫发作部分控制10例,癫痫发作控制6例;患儿均有智力及运动发育落后。**结论**:离子通道基因突变是儿童癫痫性脑病常见的遗传性病因,离子通道基因突变可引起不同表型癫痫脑病,基因检测可协助病因诊断,并为精准治疗提供参考。

关键词 癫痫性脑病;表型;离子通道;基因突变

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200324

本文引用格式:康庆云,廖红梅,杨赛,廖彩时,方红军,杨理明.离子通道基因突变相关儿童癫痫性脑病33例临床特征和基因突变分析[J].神经损伤与功能重建,2021,16(12):774-776.

儿童癫痫脑病是一组儿童期起病具有高度临床异质性、遗传异质性和年龄依赖性的难治性癫痫综合征,频繁癫痫发作和(或)癫痫样放电造成进行性神经精神功能障碍或退化。儿童癫痫脑病通常包括多种明确的癫痫综合征,如婴儿痉挛症、早期肌阵挛癫痫脑病、大田原综合征、婴儿游走性部分性癫痫、Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征及Doose综合征等,也包括尚未完全明确分型的儿童非特异性癫痫脑病^[1]。儿童癫痫脑病病因复杂,除宫内感染、围生期脑损伤、脑结构异常及明确的遗传代谢性疾病等病因外,更多病因尚未阐明。随着分子遗传学检测技术的发展,人们对儿童癫痫脑病的遗传性病因认识逐渐深入,研究表明,在众多遗传基因中,离子通道基因突变与很多儿童癫痫脑病的发病高度相关^[2-4]。通过采用二代基因测序技术,本研究明确了33例儿童癫痫脑病患者的病因为离子通道基因突变所致,通过总结分析其临床特征和基因突变,提高了对其临床表型的认识,丰富了儿童癫痫脑病相关离子通道的基因型,为指导临床精准化个体化治疗及遗传咨询提供了依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年7月至2020年1月在湖南省儿童医院神经内科诊断、治疗的儿童癫痫脑病患者中离子通道基因突变者33例。纳入标准:诊断均符合国际抗癫痫联盟(ILAE)制定的癫痫性脑病标准^[5];首次癫

痫发作出现在儿童期,尤其是婴儿早期;发作频繁,发作类型多样,常规抗癫痫药物治疗疗效差;运动智能发育落后、停滞或倒退。排除标准:围生期脑损伤、宫内感染、遗传代谢病、中枢神经系统感染、脑结构异常等已知病因引起的儿童癫痫发作。

1.2 方法

采集患儿及其父母外周血,提取全基因组DNA,应用安捷伦外显子芯片捕获及高通量测序行全外显子组基因测序,筛查患儿的突变基因,并对患儿及其父母进行一代测序,验证相关突变位点并确定突变来源。对患儿临床资料进行总结分析,并通过门诊复诊、再住院或电话联系等方式进行随访。

2 结果

2.1 临床特征

33例离子通道基因突变相关儿童癫痫性脑病患者中,男24例,女9例;发病年龄1天~10月;包括Dravet综合征14例、婴儿游走性部分性癫痫4例、大田原综合征4例、婴儿痉挛症2例及非特异性癫痫脑病9例。

2.2 基因突变分析

33例离子通道基因突变相关癫痫脑病患者中,遗传性基因突变4例,新生基因突变29例。包括:①SCN1A基因突变14例(c.301C>T 2例,c.5010-c.5013delGTTT、c.2803C>T、c.2804G>A、c.4359T>G、c.2782C>T、c.1624C>T、c.1363C>T、c.1312G>T、c.1888delC、c.2350-2351delTT、c.3304delT和c.602+1G>A各1例),

其临床表型均为 Dravet 综合征;②KCNQ2 基因突变 5 例(c.1658G>A、c.917C>T、c.807G>A、c.1164A>T 和 c.1720-1721del GG 各 1 例),其临床表型为婴儿痉挛症 1 例,大田原综合征 2 例,非特异性癫痫脑病 2 例;③SCN2A 基因突变 5 例(c.3973G>A、c.4498G>A、c.605C>T、c.304C>T 和 c.4959G>C 各 1 例),其临床表型为大田原综合征 2 例,非特异性癫痫脑病 3 例;④KCNT1 基因突变 4 例,其临床表型均为婴儿游走性部分性癫痫;⑤GABRB3 基因突变 2 例(c.240G>C、c.1204T>C 各 1 例),其临床表型均为非特异性癫痫脑病;⑥KCNB1 基因突变 1 例(c.1130C>T),其临床表型为婴儿痉挛症;⑦SCN8A 基因突变(c.2945C>T)、CACNA1A 基因突变(c.185A>G)各 1 例,其临床表型均为非特异性癫痫脑病。

2.3 治疗和预后

33 例患儿均先后给予 2 种及 2 种以上抗癫痫治疗,6 例联合生酮饮食,1 例子奎尼丁治疗。随访 3~43 月,末次随访年龄为 4 个月~6 岁;6 例癫痫发作控制(至少 3 个月以上无发作),10 例癫痫发作部分控制(发作频率减少 \geq 50%),17 例癫痫发作未控制(发作频率减少<50%)。6 例癫痫发作完全控制患者中,有 3 例为 SCN2A 基因突变,2 例为 KCNQ2 基因突变,1 例为 SCN8A 基因突变,其中 4 例在加用奥卡西平后癫痫发作控制。随访期末,33 例患儿均表现不同程度智能运动落后。

3 讨论

随着分子遗传学检测技术的成熟与广泛应用,国内外多个研究中心数据表明约 25%~35% 的癫痫可用遗传性病因来解释^[6-8],其中离子通道基因突变在癫痫的发病中起到了非常重要的作用^[9]。离子通道类基因突变导致离子通道蛋白功能异常,随后通过门控改变,改变通道失活时间、失活恢复时间、内质网中受体的储存以及受体分布与密度等一系列机制,使得大脑的神经元兴奋性异常提高而致癫痫发病^[10]。在众多离子通道中,与癫痫关系最密切的为钠离子、钾离子、钙离子、氯离子 4 种类型的离子通道。

编码钠离子通道蛋白的基因突变是遗传性癫痫最为常见的病因,其中编码 α 亚基的 SCN1A、SCN2A、SCN8A 和编码 β 亚基的 SCN1B 被证实与儿童癫痫脑病发病关系密切。SCN1A 基因是最早被确认的癫痫致病基因之一,SCN1A 基因突变最常见临床表型为 Dravet 综合征,少数见于 Doose 综合征、Lennox-Gastaut 综合征等儿童癫痫性脑病^[11]。本研究 14 例 SCN1A 基因突变者临床表型均为 Dravet 综合征。Dravet 综合征相关的 SCN1A 突变常为框移突变或无义突变,位于 SCN1A 电压感受器或孔区的突变亦可导致较严重的表型^[12]。本研究 14 例 SCN1A 基因突变,均为新生突变,其中无义突变 5 例,移码突变 4 例,错义突变 4 例,剪切位点突变 1 例。14 例 Dravet 综合征患者予以多种抗癫痫药物治疗,其中 3 例联合生酮饮食治疗,7 例癫痫发作部分控制,7 例癫痫发作未控制。患儿均存在不同程度智能运动发育落后。SCN2A 基因变异可导致大田原综合征、婴儿痉挛症、Doose 综合征、Dravet 综合征和非特异性癫痫脑病等多种儿童癫

痫性脑病^[13,14]。本研究中 5 例 SCN2A 基因突变均为新生突变,临床表型 2 例为大田原综合征,其余 3 例为非特异性癫痫脑病。5 例患者均先后给予多种抗癫痫药物治疗,3 例临床表型为非特异性癫痫脑病者癫痫控制良好,其中 2 例在基因检测回报改用奥卡西平治疗后发作方控制,但智能运动发育落后。另 2 例临床表型为大田原综合征者预后差,癫痫发作未控制,且其中 1 例于 7 月龄夭折。SCN8A 基因变异可导致婴儿痉挛症、Dravet 综合征和非特异性癫痫脑病等儿童癫痫性脑病^[15]。本研究中 1 例该基因突变为未报道的新生突变,临床表型为非特异性癫痫脑病,患儿 7 月龄开始频繁癫痫发作,在感染病程中易诱发发作,曾先后应用左乙拉西坦、丙戊酸钠及托吡酯抗癫痫治疗,疗效差,基因检测结果回报后改用奥卡西平抗癫痫治疗,发作控制,至今有 1 年无发作,现运动发育大致正常,但语言发育落后。癫痫性脑病相关 SCN8A 基因突变多为功能增强型突变,钠离子通道阻滞剂为治疗首选,本例患者加用奥卡西平后发作控制。

编码钾离子通道蛋白的基因突变亦是遗传性癫痫常见的原因,也是近年来研究的热点。其中 KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCNB1、KCNA2 和 KCNMA1 等被证实与儿童癫痫脑病发病密切相关。KCNQ2 基因变异可导致大田原综合征、婴儿痉挛症以及非特异性癫痫性脑病等多种儿童癫痫性脑病。本研究 5 例 KCNQ2 基因突变中,1 例临床表型为婴儿痉挛症,其基因突变来自表型正常的母亲,考虑外显不全,与文献报道一致^[16]。KCNQ2 基因无义突变、剪切位点突变和移码突变仅导致单倍体剂量不足,而错义突变可能产生显性负性作用,使钾离子通道电流严重减少,从而导致更严重的表型^[17]。故无义突变、剪切位点突变和移码突变的患者预后相对良好,而错义变异则多预后不良。本组研究中移码突变及无义突变者癫痫发作控制,而 3 例错义突变者癫痫发作未控制。KCNT1 基因变异可以引起大田原综合征、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作等儿童癫痫性脑病^[18,19]。本研究中 4 例该基因突变临床表型均为婴儿癫痫伴游走性局灶性发作,生后 2 天~3 个月发病,均给予多种抗癫痫药物治疗,其中 2 例联合生酮饮食,1 例给予奎尼丁治疗,1 例癫痫发作部分控制,3 例癫痫发作未控制,均伴有智能运动发育明显落后。奎尼丁作为 Kcnt1 通道的部分拮抗剂被批准用于 KCNT1 变异相关癫痫的治疗,但国内报道的奎尼丁治疗病例疗效欠佳^[20],本例奎尼丁治疗亦无明显疗效。KCNB1 为早期婴儿型癫痫性脑病 26 型致病基因,致病性变异以错义变异为主,该类患者多动、自闭症等神经精神症状明显^[21]。本研究中 1 例该基因突变为未报道的新生突变,临床表型为婴儿痉挛症,患儿 9 月龄开始痉挛发作,曾应用 ACTH、左乙拉西坦、托吡酯及生酮饮食抗癫痫治疗,疗效差。现患儿 2 岁龄,仍不能独坐,认人认物差,无有意义语言,智能运动发育全面极度落后。

钙离子通道在神经元放电、突触传递及基因转录等方面均起着十分重要的作用^[22]。钙离子通道是最早发现与失神癫痫有关的离子通道^[23],近年来,有报道发现 CACNA1A 基因致病突变可导致早发性癫痫性脑病^[24]。本研究中 1 例该基因突变为新生错义突变,患儿病程中出现多次惊厥持续状态,惊厥持续状态多

发生在热性病程中,该例患者给予丙戊酸钠及托吡酯联合抗癫痫治疗,癫痫发作部分控制,智能运动发育稍落后。

GABAA受体编码基因是受体门控氯离子通道,近年发现GABRA1、GABRG2及GABRB3基因突变与儿童癫痫脑病密切相关^[25]。本研究中2例GABRB3基因突变临床表型均为非特异性癫痫脑病,其中1例为新生错义突变,1例遗传自母亲,该例患儿母亲表型正常,考虑外显不全。该2例患儿给予抗癫痫治疗,发作均有减少,但均有智能运动发育落后。

总之,离子通道基因突变相关儿童癫痫性脑病临床表型多样,同一离子通道基因突变可表现出不同的临床表型,而不同基因突变可表现为相同的临床表型,同一临床表型或同一基因突变对抗癫痫药物疗效均可能不同。对儿童癫痫脑病患者基因型-临床表型-抗癫痫药物疗效的关系研究不仅可以为抗癫痫精准化个体化治疗提供参考,亦可为遗传咨询和产前诊断提供依据。

参考文献

- [1] Covanis A. Epileptic encephalopathies(including severe epilepsy syndromes)[J] *Epilepsia*, 2012, 53: 114-126.
- [2] Collins FS, Vamplis H. A new initiative on precision medicine[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 793-795.
- [3] 郎悦,王小峰,尹剑,等. 离子通道与癫痫遗传学研究进展[J]. *中华神经科志*, 2018, 51: 642-648.
- [4] Li J, Cai T, Jiang Y, et al. Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NPdenovo database[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21: 290-297.
- [5] Ben-Shalom R, Keeshen CM, Berrios KN, et al. Opposing effects on NaV1. 2 function underlie differences between SCN2A variants observed in individuals with autism spectrum disorder or infantile seizures[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82: 224-232.
- [6] Peng J, Pang N, Wang Y, et al. Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25: 14-20.
- [7] Parrini E, Marinj c, Mei D, et al. Diagnostic Targeted Resequencing in 349 Patients with Drug-Resistant Pediatric Epilepsies Identifies Causative Mutations in 30 Different Genes[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38: 216-225.
- [8] Kothur K, Holman K, Famswoth E, et al. Diagnostic yield of targeted

massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy[J]. *Seizure*, 2018, 59: 132-140.

- [9] Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, et al. Ion channels in Genetic Epilepsy:From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70: 142-173.
- [10] Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, et al. C hannelopathies in idiopathic epilepsy[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4: 295-304.
- [11] 李月珍,王斌. 早期婴儿型癫痫性脑病的分子遗传学研究进展[J]. *发育医学电子杂志*, 2018, 6: 58-64.
- [12] 曾琦,张月华. 良性癫痫与癫痫性脑病共享致病基因研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57: 309-312.
- [13] WoLff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders[J]. *Brain*, 2017, 140: 1316-1336.
- [14] 曾琦,张月华,杨小玲,等. SCN2A基因突变导致的癫痫表型特点[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56: 518-523.
- [15] Larsen J, CarvILL GL, GardeLLa E, et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy[J]. *Neurology*, 2015, 84: 480-489.
- [16] Samanta D, Ramakrishnaiah R, Willis E, et al. Myoclonic epilepsy evolved into West syndrome:a patient with a novel de novo KCNQ2 mutation[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115: 475-478.
- [17] Orhan G, Bock M, Schepers D, et al. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75: 382-394.
- [18] Moller RS, Heron SE, Larsen LH, et al. Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies[J]. *Epilepsia*, 2015, 56: e114-120.
- [19] Ohba C, Kate M, Takahashi N, et al. Denovo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56: e121-128.
- [20] 陈岩,包新华,章清萍,等. KCNT1基因变异导致的早发性癫痫脑病患儿遗传学和临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56: 824-828.
- [21] 熊娟,尹飞. 钾离子通道相关癫痫[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21: 1281-1286.
- [22] Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction[J]. *Neuron*, 2014, 82: 24-45.
- [23] Chen Y, Lu J, Pan H, et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2003, 54: 239-243.
- [24] Reinson K, Oiglane-Shlik E, Talvik I, et al. Biallelic CACNA1A mutations cause early onset epileptic encephalopathy with progressive cerebral, cerebellar, and Optic nerve atrophy[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170: 2173-2176.
- [25] Cossette P, Lachance-Touchette P, Rouleau GA. Mutated GABAA receptor subunits in idiopathic generalized epilepsy[M]. 4ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012: 1-21.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第773页)

effective in improving rehabilitative outcomes after brain injury? A case-control hospital-based study[J]. *Disabil Health J*, 2014, 7: 356-360.

- [4] 陈建军,穆燕芳,黄秀平,等. 计算机辅助认知训练对卒中患者注意障碍的效果[J]. *安徽医学*, 2019, 40: 865-868.
- [5] 吕春梅,胡菱,赵冬琰,等. 计算机辅助认知训练对卒中认知障碍的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15: 3196-3199.
- [6] 王雪梅,张圆圆,于虹,等. 计算机化认知训练对轻度认知障碍老年人干预效果的Meta分析[J]. *临床荟萃*, 2019, 34: 843-849.
- [7] Ptak R, Schnider A. The attention network of the human brain: relating structural damage associated with spatial neglect to functional imaging correlates of spatial attention[J]. *Neuropsychologia*, 2011, 49: 3063-3070.
- [8] 曾德良,钟思琳,黄全,等. 计算机认知辅助系统干预对卒中偏瘫后认知障碍患者的影响观察[J]. *哈尔滨医药*, 2017, 37: 263-264.
- [9] Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CM, et al. Reducing attention deficits after stroke using attention process training: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2009, 40: 3293-3298.
- [10] 汪桂珍,李民,董竑麟. 卒中后认知功能障碍康复治疗方法的最新进展[J]. *按摩与康复医学*, 2019, 10: 59-61.

[11] 李雅薇,吕星,李旭晖,等. 重复经颅磁刺激结合计算机认知训练对卒中患者认知功能评估和日常生活能力分析[J]. *中国康复*, 2020, 35: 95-98.

- [12] Cho HY, Kim KT, Jung JH, et al. Effects of neurofeed-back and computer-assisted cognitive rehabilitation on relative brain wave ratios and activities of daily living of stroke patients: a randomized control trial[J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28: 2154-2158.
- [13] Cho HY, Kim KT, Jung JH, et al. Effects of computer assisted cognitive rehabilitation on brain wave, memory and attention of stroke patients: a randomized control trial[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27: 1029-1032.
- [14] Ohn SH, Yoo WK, Kim DY, et al. Measurement of synergy and spasticity during functional movement of the post-stroke hemiplegic upper limb[J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2013, 23: 501-507.
- [15] Etoh S, Noma T, Ikeda K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients[J]. *J Rehabil Med*, 2013, 45: 843-847.

(本文编辑:王晶)