

论 著

## 伴强直发作的 Dravet 综合征 2 例报告并文献复习

魏春苗, 夏桂枝, 任榕娜

**【摘要】** 目的 分析伴强直发作的 Dravet 综合征的临床及基因突变特点, 以期对 Dravet 综合征少见表型早期诊断及合理治疗。方法 对 2011 年 1 月至 2017 年 3 月在福州总医院儿科神经专科门诊及病房诊治的 2 例伴强直发作的 Dravet 综合征的临床和基因突变特点进行回顾性分析, 结合相关文献进行总结。结果 2 例患儿分别在出生 5 个月和 8 个月时以热性惊厥起病, 病程中除有全身及偏侧阵挛、强直阵挛和不典型失神等多种 Dravet 综合征常见的发作形式外, 均出现了 Dravet 综合征少见的强直发作, 2 例患儿均对多种抗癫痫药物疗效不佳, 现均有不同程度的精神运动发育落后, 2 例基因检测均为 SCN1A 基因新发错义突变。结论 Dravet 综合征可出现少见的强直发作形式, 基因检测有助于这种 Dravet 综合征少见表型的早期诊断及合理治疗。

**【关键词】** Dravet 综合征; 强直发作; SCN1A 基因; 新发突变

**【中图分类号】** R725 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)02-0152-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.02.010

### Dravet syndrome with tonic seizure: 2 cases report and literature review

WEI Chun-miao<sup>1</sup>, XIA Gui-zhi<sup>2</sup>, REN Rong-na<sup>3</sup>

(1. Department of Paediatric, Fuzhou General Hospital Clinical Medical College of Bengbu Medical University, Fuzhou 350025, Fujian, China; 2. Department of Paediatric, Fuzhou General Hospital Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian, China; 3. Department of Paediatric, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, Fujian, China)

**【Abstract】** **Objective** To achieve early diagnosis and correct treatment to the rare phenotype of Dravet syndrome to analyze the clinical features and genetic mutation of Dravet syndrome with tonic seizure. **Methods** The clinical information was collected from Fuzhou General Hospital between January 2011 to March 2017. The related literature were reviewed. **Results** Febrile seizures onset in the 5th month and the 8th month after birth for 2 cases. Except for general clonic, hemiclonic, general tonic-clonic, myoclonus and atypical absence seizure, tonic seizure was also observed in the course of the disease and the children represented slowing of psychomotor development. De novo missense mutation of SCN1A gene was found by Genetic screening for 2 cases. **Conclusion** Tonic seizure can be observed on the Dravet syndrome. Genetic screening is helpful to early diagnosis and correct treatment for this rare phenotype.

**【Key words】** Dravet syndrome; tonic seizure; SCN1A gene; de novo mutation

### 0 引 言

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 是一种少见的婴儿期起病的难治性早发性癫痫脑病。发病

率为 1/22 000 ~ 1/40 000<sup>[1-2]</sup>, 死亡率高且有癫痫猝死的风险<sup>[3-4]</sup>。一方面 DS 患儿发病前生长发育正常, 1 岁以内以热性惊厥起病, 早期神经影像学及脑电图无异常发现, 诊断困难; 另一方面 DS 患儿对抗癫痫药物疗效差, 1 岁以后多出现精神运动发育落后或倒退且症状可持续到成年; 因此早期诊断、合理治疗尤为重要。近年来 SCN1A 基因突变的发现为 DS 的早期诊断提供了重要依据, 对合理用药也

作者单位: 350025 福州, 蚌埠医学院福总教学医院儿科 (魏春苗); 350025 福州, 福建医科大学福总临床医学院儿科 (夏桂枝); 350025 福州, 南京军区福州总医院儿科 (任榕娜)

通信作者: 夏桂枝, E-mail: gzx0691@163.com

具有一定的指导作用。现将 2 例伴强直发作的 DS 少见表型患儿的临床及基因突变特点进行分析,结合文献复习报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2011 年 1 月至 2017 年 3 月在福州总医院儿科神经专科门诊及病房诊治的 2 例伴强直发作的 DS 患儿的临床资料,包括发病年龄、性别、临床表现、个人史、家族史、实验室检查、视频脑电图,头颅 MRI、诊疗过程及随访情况。

病例 1:7 岁女性患儿,足月顺产,父母之间无血缘关系,无癫痫及热性惊厥家族史。5 月龄时首次于体温 38℃ 左右出现惊厥发作,表现为意识丧失,四肢阵挛性抽动,持续约 10~15 min 自行缓解。此后反复出现发热或感染后类似发作,2~3 岁发作频繁,3 岁以后发作次数减少,约 3 个月发作 1 次。4 岁时出现 3 次不典型失神发作。5 岁后出现反复强直发作,表现为意识丧失,双眼上翻,四肢强直,头后仰,持续 5~8 min 自行缓解,缓解后全身无力,意识逐渐恢复,发作前有热或无热,每年 2~3 次。曾先后给予托吡酯、左乙拉西坦、丙戊酸钠、奥卡西平、氯硝西洋等药物治疗,发作控制不佳,现用丙戊酸钠联合托吡酯治疗。首次发作及发作 1 年后 2 次查头颅 MRI 及视频脑电图 (video electroencephalogram, VEEG) 未见异常。6 岁时 VEEG:①基本波率为 5~7 次/s 慢波节律,波形不整,左右波幅不对称,调节调幅差,两颞枕区慢波节律优势,时而高波幅同步阵发;②异常脑波:中-高波幅同步阵发慢波节律,两侧波幅不对称,两额颞、(旁)中线区夹杂尖棘慢波。血电解质、血氨、血浆乳酸、血尿遗传代谢病筛查均未见异常。8 个月时 Gesell 发育诊断量表评估:99;6 岁韦氏儿童智能测试:85,感觉统合严重失调;现上小学,学习成绩较差。

病例 2:3 岁 5 个月男性患儿,足月顺产,父母之间无血缘关系,无癫痫及热性惊厥家族史。首次于 8 月龄感冒后发热,体温 38.5℃ 左右出现右侧肢体阵挛性抽动,随后出现意识丧失、双眼上翻、牙关紧闭、口唇青紫、四肢强直阵挛,前后持续约 15 min 自行缓解,次日再次发作 1 次,以后间隔几天~1 个月发作 1 次,有时 1 天数次,1~3 岁发作次数稍有减少,间隔 2~3 个月 1 次,有热或无热,表现同前。3 岁后出现 2 次反复强直发作,表现为意识丧失、双眼

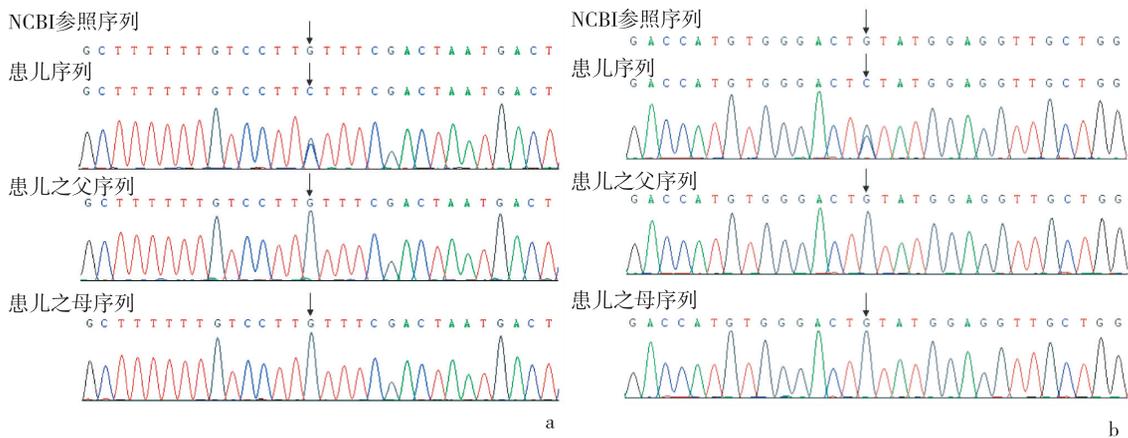
上翻、牙关紧闭、四肢强直呈角弓反张状,无阵挛出现,约 5 min 后自行缓解,缓解后全身无力,意识逐渐恢复。10 个月查头颅 MRI、VEEG 未见异常;2 岁时 VEEG:①两侧波幅不对称,调节调幅差,同步阵发 4~6 Hz 慢波节律,两后头部(旁)中线区优势;②广泛的尖棘慢波节律,旁中线区优势。2 个月前复查 VEEG 无明显变化。血电解质、血氨、血浆乳酸、血尿遗传代谢病筛查均未见异常。曾先后口服左乙拉西坦、丙戊酸及托吡酯治疗,疗效不佳,现用丙戊酸联合托吡酯治疗。10 个月 Gesell 发育诊断量表评估:95;2 岁 Gesell 发育诊断量表评估:80;现走路易跌倒;语言发育明显落后。

**1.2 方法** 采集患儿及父母外周血 2 mL (EDTA 抗凝),用 BloodGen Midi Kit (CWBI, China) 提取患儿全基因组 DNA,操作按照试剂盒说明书进行。参考文献与 OMIM 数据库信息,将 OMIM 数据库中所有与四千种单基因遗传病相关的基因组外显子区域定制罗氏 NimbleGen 捕获探针,然后制备捕获文库,Illumina 平台进行二代测序,最后进行数据分析。根据所验证位点序列设计引物,采用 PCR 方法进行扩增,ABI 3730XL 测序仪进行一代测序验证,测序引物采用原 PCR 引物,然后进行基因序列分析和比对。二代测序和一代测序验证均委托北京智因东方转化医学研究中心完成。

## 2 结 果

**2.1 临床特点** 2 例患儿分别在出生 5 个月和 8 个月起病,热性惊厥为其首次发作表现。发作形式中除有常见的全身及偏侧阵挛、强直阵挛和不典型失神等多种发作外,都出现了 DS 少见的强直发作。2 例患儿均无癫痫及热性惊厥家族史,实验室检查及头颅 MRI 未见异常,视频脑电图为 DS 特征性棘慢波发放。2 例患儿先后应用多种抗癫痫药物,但疗效均不佳,起病前发育正常,现都有不同程度的精神运动发育落后。

**2.2 基因突变特点** 病例 1:四千种单基因病基因检测结果:SCN1A 变异,chr2:166904182, c.1125G>C (E10), P.315.L>F,杂合,其父母均未发现相同突变,为新发错义突变,见图 1a。病例 2:四千种单基因病基因检测结果:SCN1A 变异,chr2:166894356, c.2876G>C (E17), P.959, C>S,杂合,父母均未发现相同突变,为新发错义突变,见图 1b。



a: 病例 1 (c.1125G>C); b: 病例 2 (c.2876G>C)

图 1 Dravet 综合征 SCN1A 突变一代测序峰图 (箭头所指为突变位点)

### 3 讨 论

DS 的临床核心表现为:①1 岁以内起病,首次发作为持续时间较长的热性惊厥,或疫苗接种、洗热水澡等诱发的无热惊厥;②1 岁后逐渐出现多种形式的无热惊厥,包括全身或半侧阵挛、强直阵挛发作、肌阵挛发作、不典型失神、局部性发作等,极少数病例出现强直发作,常发展为癫痫持续状态;③首次发作时生长发育正常,1 岁后逐渐出现精神运动发育落后或倒退,可出现共济失调、锥体束征及运动不协调;④神经影像学多无异常;⑤脑电图检查在 1 岁以前多无异常,以后逐渐出现  $\theta$  波为主的慢活动或广泛性、局灶性的癫痫放电;⑥对抗癫痫药物治疗效果差<sup>[5-6]</sup>。DS 的诊断主要依据上述核心症状。

特别的是本报道中 2 例患儿在病程中均出现了强直发作这一 DS 少见的发作形式,表现为轴性强直,例 1 在 5 岁后出现,例 2 在 3 岁后出现,均在癫痫频繁发作期后,发作次数较前明显减少。在对 DS 的首次描述中并未提及强直发作<sup>[7]</sup>,之后表现为强直发作的 DS 病例陆续被报道,但例数均较少<sup>[8-9]</sup>,最新的文献对 DS 核心症状的描述中,仍然认为强直发作是不常见的发作形式<sup>[10-11]</sup>。强直发作表现类似 Lennox-Gastaut 综合征(LGS)的轴性强直,有时伴有肌阵挛发作,强直发作往往是散发的,在一次发作过程中反复重复出现。Dravet 等<sup>[8]</sup>报道的发作期脑电图表现为电活动减少或低波幅的快波节律后出现慢波或间隔以电活动减少的快速的募集节律,发作间期睡眠脑电图表现为与 LGS 相同的快波节律和多棘波发放。Nabbout 等<sup>[9]</sup>报道强直发作间期脑电图为前额区的慢的双向或三向棘波,后伴或

不伴有慢波。本报道中 2 例患儿未记录到上述强直发作的脑电图表现,但临床表现与报道的 DS 的强直发作基本相同。

目前对 DS 研究最大的进展是 DS 基因突变的发现。2001 年 Claes 等<sup>[12]</sup>检测出 7 例 DS 患儿存在编码钠离子通道  $\alpha$  亚单位的 SCN1A 基因新发突变,随后的研究发现 70%~80% 的 DS 患儿携带 SCN1A 基因突变<sup>[9,13]</sup>,这些突变发生于 SCN1A 不同的基因位点,90% 为新发突变,有截断突变、错义突变、无义突变、缺失突变等多种突变形式<sup>[14]</sup>。虽然到目前为止,基因型和表现型之间的关系尚未阐明,并不是所有携带 SCN1A 基因突变的都是 DS,但 SCN1A 基因突变对于 DS 尤其是少见表型病例的早期诊断仍是一个非常有力的诊断依据<sup>[9]</sup>。本报道中 2 例患儿出现 DS 少见的强直发作,早期诊断更加困难,最终基因检测出 SCN1A 基因新发错义突变而确诊,可见基因检测对于 DS 的早期诊断至关重要。近年来在一些临床表现类似 DS 而 SCN1A 基因突变阴性的女性患儿中检测出位于 X 染色体上的编码钙粘蛋白的 PCDH19 基因突变<sup>[15]</sup>。因此,对于女性患儿如 SCN1A 基因突变检测阴性,应进行 PCDH19 基因突变检测。其他如 SCN1B、GABRA1 和 STXBP1 等基因突变导致的 DS,亦有报道<sup>[16-17]</sup>。

对所有抗癫痫药物抵抗是 DS 的一个重要特征,目前对 DS 的治疗目标是防止长时间的惊厥发作,减少惊厥发作次数,改善患儿的精神运动发育。因大多数 DS 患儿携带编码钠离子通道  $\alpha$  亚单位的 SCN1A 基因突变,钠离子通道阻滞剂如卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、苯妥因可使病情加重,苯妥因还可诱发手足徐动症,应避免使用。氨己烯酸也可使病情恶化,

苯巴比妥和卢非酰胺作用甚微。在疑似 DS 的首次无热或复杂性热性惊厥发作后给予丙戊酸治疗目前已经达成共识。DS 的病理生理机制被普遍接受的是中间神经元假说,即 *SCN1A* 基因突变使抑制性的 GABA 能神经元被抑制而导致兴奋性神经元的过度兴奋<sup>[18]</sup>,司替戊醇具有增强 GABA 能神经元的作用,可以缩短发作时间并预防 SE 的发生<sup>[19]</sup>,很多文献报道托吡酯对部分患儿可以减少发作,因此反复惊厥发作可加用托吡酯或司替戊醇,如丙戊酸加托吡酯或司替戊醇效果不佳,可以将托吡酯和司替戊醇互相替换,或替换成溴化物。因为司替戊醇是细胞色素 P450 的抑制剂,加用司替戊醇时要适当减少丙戊酸的用量。在药物治疗无效的情况下可以选用生酮饮食治疗<sup>[20]</sup>。本报道中 2 例患儿应用过多种抗癫痫药物均不能控制发作,在确诊 DS 前例 1 患儿在托吡酯、左乙拉西坦、丙戊酸钠治疗无效的情况下,曾短时间应用过钠离子通道阻滞剂奥卡西平。文献报道约 1/3 的 DS 患儿曾有钠离子通道阻滞剂的应用经历<sup>[21]</sup>,早期进行 *SCN1A* 基因突变检测不仅可以帮助 DS 患儿早期明确诊断,还可以避免钠离子通道阻滞剂等可能加重病情的药物的应用。2 例患儿目前均口服丙戊酸联合托吡酯治疗,癫痫虽未完全控制,但发作次数较前减少,持续时间也较前缩短,均未出现癫痫持续状态。

通过回顾性分析上述 2 例患儿的临床和基因突变特点,可以发现 DS 患儿在病程中的癫痫频繁发作期后可以出现强直发作形式;除此以外,2 例患儿在病史、临床表现、对抗癫痫药物的反应以及预后方面与其他无强直发作的 DS 患儿基本相同。基因检测有助于这种少见表型 DS 的早期诊断及选用合适的抗癫痫药物治疗。

#### [参考文献]

- [1] Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, *et al.* Incidence of Dravet syndrome in a US population [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(5): 1310-1315.
- [2] Bayat A, Hjalgrim H, Moller RS, *et al.* The incidence of *SCN1A*-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22000: a population-based study from 2004 to 2009 [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(4): 36-39.
- [3] Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, *et al.* Mortality in Dravet syndrome: a review [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 69-74.
- [4] 黄逸青,吴原.癫痫猝死模型的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(1): 100-103.
- [5] Dravet C. Dravet syndrome history [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(Suppl 2): 1-6.
- [6] Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(Suppl 1): S5-S8.
- [7] Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant [J]. *Vie Med*, 1978, 8: 543-548.
- [8] Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 2): 3-9.
- [9] Nabbout R, Desguerre I, Sabbagh S, *et al.* An unexpected EEG course in Dravet syndrome [J]. *Epilepsy Res*, 2008, 81(1): 90-95.
- [10] Connolly MB. Dravet syndrome: Diagnosis and long-term course [J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(Suppl 3): S3-S8.
- [11] Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease [J]. *Seizure*, 2017, 44: 58-64.
- [12] Claes L, Del-favero J, ceulemans B, *et al.* De nove mutation in the sodium channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epileptic in fancy [J]. *Am J Hum genet*, 2001, 68(6): 1327-1332.
- [13] 许小菁,张月华,孙慧慧,等. Dravet 综合征 *SCN1A* 基因突变的遗传特点及表型研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(6): 625-630.
- [14] Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, *et al.* Spectrum of *SCN1A* gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients [J]. *Med Genet*, 2009, 46(3): 183-191.
- [15] Depienne C, Bouteiller D, Keren B, *et al.* Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(2): e1000381.
- [16] Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, *et al.* functional null mutation of *SCN1B* in a patient with Dravet syndrome [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(34): 10764-10778.
- [17] Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, *et al.* *GABRA1* and *STXBPI*: novel genetic causes of Dravet syndrome [J]. *Neurology*, 2014, 82(14): 1245-1253.
- [18] Cheah CS, Yu FH, Westenbroek RE, *et al.* Specific deletion of *Nav1.1* sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in amouse model of Dravet syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(36): 14646-14651.
- [19] Grosenbaugh DK, Mott DD. Stiripentol is anticonvulsant by potentiating GABAergic transmission in a model of benzodiazepine-refractory status epilepticus [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 67: 136-143.
- [20] Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome [J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(Suppl 3): S13-S18.
- [21] Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 44: 104-109.

(收稿日期:2017-06-01; 修回日期:2017-12-12)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)