

KCNQ2 基因突变致新生儿惊厥 5 例临床分析*

奚 敏, 刘 玲[△], 崔 珊, 马莉莎, 谭 茜
云南省昆明市儿童医院新生儿科, 云南昆明 650200

关键词: 新生儿惊厥; 钾离子通道; KCNQ2; 基因突变
中图分类号: R722. 1 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2023)05-0719-02

新生儿惊厥是临床上常见的新生儿神经系统疾病, 常见的新生儿惊厥病因包括缺血缺氧性脑病、脑膜炎、颅内出血、维生素 B6 缺乏、戒断综合征/药物作用、脑梗死、静脉血栓、脑发育不良、遗传代谢病、低钙血症、家族性新生儿惊厥等^[1], 明确其病因很重要, 因为病因往往是进行针对性治疗和评估预后的关键^[2]。临床上部分发生惊厥的新生儿常规检查未发现确切病因, 需进行基因检测进一步明确。现将本院收治的 5 例 KCNQ2 基因突变致新生儿惊厥病例的临床资料和基因检测结果进行总结、分析, 以供临床参考。

1 病例资料

1.1 一般资料 2016 年 12 月至 2021 年 4 月, 本院收治了 5 例诊断为新生儿惊厥并经基因检测发现 KCNQ2 基因突变的患儿, 其中男 3 例, 女 2 例; 早产儿 1 例, 足月儿 4 例; 出生体质量 2 550~3 350 g, 中位出生体质量为 3 200 g; 发病年龄 1~6 d, 中位发病年龄 2 d; 顺产 3 例, 剖宫产 2 例; 平均孕周(38. 31±1. 09)周; 患儿母亲生产情况: 3 例 G1P1, 1 例 G3P1, 1

例 G2P2。5 例患儿父母均健康、非近亲婚配。患儿出生时均无窒息抢救史。入院后完善常规检查(血常规、肝肾功能、电解质、血氨、脑脊液常规+生化、血/尿遗传代谢筛查、头颅磁共振成像)结果均提示正常。

1.2 神经系统表现、基因诊断结果、治疗及转归情况 5 例患儿均以全身强直性惊厥发作为首发症状就诊, 长程视频脑电图以暴发抑制及多灶性尖波发放改变为主。5 例患儿均进行全外显子二代测序, 结果显示均为 KCNQ2 基因杂合突变, 未发现新发突变; 3 例患儿为自发突变, 2 例患儿为来源于父亲的杂合突变; 2 例患儿首选苯巴比妥口服, 惊厥控制不佳, 后改为两种药物联用(其中 1 例为苯巴比妥联合丙戊酸钠, 1 例为左乙拉西坦联合奥卡西平), 治疗后惊厥控制可; 2 例患儿首选左乙拉西坦口服, 其中 1 例惊厥控制可, 1 例惊厥控制不佳且合并营养不良, 最终调整为左乙拉西坦、托吡酯、丙戊酸钠 3 种药物联用; 1 例患儿首选托吡酯, 惊厥控制可。随访至 3 月龄时, 病例 2、3、4、5 病情控制较好。见表 1。

表 1 患儿神经系统表现、基因诊断结果、治疗及转归情况

病例 编号	首发症状	长程视频脑电图	基因 检测	染色体 位置	突变 情况	突变 类型	突变 来源	初始治疗 药物	病情转归 (随访至 3 月龄)
1	全身强直性 惊厥发作	暴发抑制	KCNQ2	chr20-62076064	c. 638G>A	杂合	自发	左乙拉西坦	有间断发作, 2 月龄时调整为左乙拉西坦联合托吡酯、丙戊酸钠后仍控制不佳; 合并营养不良
2	全身强直性 惊厥发作	多灶性病样放电	KCNQ2	chr20-62076158	c. 544G>A	杂合	自发	苯巴比妥	有间断发作, 调整为苯巴比妥联合丙戊酸钠后控制可; 营养状况良好
3	全身强直性 惊厥发作	成熟延迟, 部分暴发抑制	KCNQ2	chr20-62038697	c. 640G>A	杂合	父源性	左乙拉西坦	控制可, 营养状况良好
4	全身强直性 惊厥发作	成熟延迟, 部分暴发抑制, 多 灶性尖波发放	KCNQ2	chr20-62073782	c. 793G>A	杂合	自发	托吡酯	控制可, 营养状况良好
5	全身强直性 惊厥发作	成熟延迟, 额颞区为主多灶 性棘波、棘慢波、尖波、尖形 慢波、多位相慢波发放	KCNQ2	chr20-62055548	c. 674G>A	杂合	父源性	苯巴比妥	有间断发作, 调整为左乙拉西坦联合奥卡西平后控制可; 营养状况良好

* 基金项目: 云南省昆明市卫生科技人才培养项目暨“十百千”工程培养计划项目[2021-SW(后备)-62]。

[△] 通信作者, E-mail: liuling@etyy. cn。

2 讨 论

新生儿惊厥是新生儿中枢神经系统最常见的疾病之一,病因复杂,随着医学诊断技术的不断提高,分子遗传学诊断使临床对惊厥的认识进一步加深。基因检测可以帮助临床明确不明原因惊厥患儿的病变基因,为新生儿不明原因惊厥的诊断提供非常有力的帮助^[3]。从分子遗传学角度,钾离子通道家族基因 KCNQ2 和 KCNQ3 的突变均可引起新生儿惊厥^[4],本文报道的 5 例患儿均为 KCNQ2 基因突变所致惊厥。KCNQ2 基因位于 20q13.33,编码电压门控钾离子通道,主要在大脑中表达,KCNQ2 基因杂合突变会导致一系列以新生儿惊厥为表型的疾病,包括从临床症状最轻的良性家族性新生儿惊厥 1 型到临床症状最重的早期婴儿癫痫性脑病 7 型^[5]。PISANO 等^[6]认为,KCNQ2 基因相关脑病患儿大多在出生后 1 年内发作和缓解,但所有患儿均会发生中重度的发育迟缓,而除 KCNQ2 基因突变性质影响患儿预后外,早期优化治疗、控制惊厥的患儿与其他未采取早期干预措施的患儿相比,也会有更好的预后。本文病例 2、3、4、5 随访至 3 月龄时惊厥控制较好,无营养不良表现,提示早期优化治疗可改善患儿短期预后,长期预后情况仍需进行长期随访以明确。

对于新生儿惊厥的治疗目前尚无用药指南。频发惊厥或惊厥持续状态首要治疗原则是立即控制惊厥。对于明确惊厥原因的新生儿(如窒息、电解质紊乱、低血糖症、中枢神经系统感染等),治疗方案以治疗原发病为主。美国加利福尼亚大学的 1 项研究收集了 6 099 例新生儿惊厥病例进行治疗效果评估,结果提示,苯巴比妥仍是一线治疗药物,苯妥英钠是二线治疗药物,左乙拉西坦是三线治疗药物^[7]。文献报道,钠通道阻滞剂苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平对新生儿惊厥有一定疗效,可能是由于电压门控钠离子通道和 KCNQ2 基因编码的钾离子通道可形成通道复合物,调整其中的一个通道可以使整个通道复合物的功能发生改变^[8-9]。同时有研究表明,奥卡西平为 KCNQ2 基因突变相关癫痫的有效治疗药物,托吡酯也是单药治疗 KCNQ2 基因突变相关癫痫的推荐药物之一^[10]。近年来,新型抗惊厥药物如左乙拉西坦、托吡酯等在新生儿难治性惊厥的治疗中发挥了重要作用。本文中所有患儿均为新生儿期发病,1 例首选左乙拉西坦,1 例首选托吡酯单用患儿取得了较好疗效,2 例调整用药为两种药物联合使用(分别为苯巴比妥联合丙戊酸钠、左乙拉西坦联合奥卡西平)后才取得较好疗效,1 例调整用药为 3 种药物联合使用(左乙拉西坦联合托吡酯、丙戊酸钠),但仍预后不良。因此,左乙拉西坦、托吡酯、丙戊酸钠、奥卡西平等抗惊厥药物在 KCNQ2 基因突变所致新生儿惊厥的治疗

中单用或联用的疗效仍需要收集更多的样本进行持续研究。

当新生儿发生惊厥时,需积极寻找惊厥的病因。分子遗传学诊断技术对明确新生儿惊厥病因有很大的帮助,不仅有利于诊断,而且对治疗及预后有进一步的提示作用。研究证明,KCNQ2 为新生儿惊厥最常见的突变基因,为出生后 1 年内发生惊厥患儿的第 3 位常见突变基因^[11],所以 KCNQ2 基因筛查应列入不明原因婴儿期特别是新生儿惊厥的诊断工作中。在治疗方面,苯巴比妥仍是一线治疗药物,若惊厥不能控制或反复发作,可考虑二线治疗药物或新型抗惊厥药物。

参考文献

- [1] 马思敏,杨琳,周文浩. 新生儿惊厥诊断和治疗进展[J]. 中国循证儿科杂志,2015,10(2):126-135.
- [2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2019:437-441.
- [3] 黄春玲,曹广娜,童笑梅. 新生儿惊厥 2 例临床及基因分析[J]. 临床儿科杂志,2018,36(9):666-669.
- [4] SOLDVIERI M V,BOUTRY-KRYZA N,MILH M,et al. Novel KCNQ2 and KCNQ3 mutations in a large cohort of families with benign neonatal epilepsy: first evidence for an altered channel regulation by syntaxin-1A[J]. Hum Mutat,2014,35(3):356-367.
- [5] 许艳,杨琳,程国强. KCNQ2 基因及其相关疾病[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(4):255-258.
- [6] PISANO T,NUMIS A L,HEAVIN S B,et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy[J]. Epilepsia,2015,56(5):685-691.
- [7] BLUME H K,GARRISON M M,CHRISTAKIS D A. neonatal seizures: treatment and treatment Variability in 31 United States pediatric hospitals[J]. J Child Neurol,2009,24(2):148-154.
- [8] KUERSTEN M,TACKE M,GERSTL L,et al. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: a systematic review[J]. Eur J Med Genet,2020,63(1):103628.
- [9] 方红军,冯枚,胡文静,等. 10 例 KCNQ2 基因突变相关儿童癫痫临床表型与基因型特征分析[J]. 临床儿科杂志,2019,37(11):816-819.
- [10] 张平平,姬辛娜,高志杰,等. KCNQ2 基因突变相关癫痫患者 13 例临床表型和基因型分析[J]. 中华神经科杂志,2021,54(6):553-559.
- [11] YANG L,KONG Y,DONG X,et al. Clinical and genetic spectrum of a large cohort of children with epilepsy in China[J]. Genet Med,2018,21(3):564-571.