

自限性婴儿癫痫研究进展

冯欣屿, 李听松*

重庆医科大学附属儿童医院康复科, 重庆

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

自限性婴儿癫痫是婴儿期最常见的癫痫综合征之一, 以自限性癫痫发作为主要特征, 约80%的病例具有遗传学病因, PRRT2是最常见的致病基因, 药物治疗反应及预后良好, 但急性期诊断仍需慎重考虑。本文通过对自限性婴儿癫痫最新文献查阅, 对其发病机制、诊断、治疗、预后做一综述。

关键词

自限性婴儿癫痫, 发病机制, 诊断, 治疗

Advances in Self-Limited Infantile Epilepsy

Xinyu Feng, Tingsong Li*

Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University (CHCMU), Chongqing

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Self-limited infantile epilepsy is one of the most common epilepsy syndromes in infancy, characterized by self-limited seizures, with a genetic etiology in about 80% of cases, PRRT2 being the most common causative gene, and a favorable response to medication and prognosis, although diagnosis in the acute phase still requires careful consideration. In this article, we review the pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis of self-limited infantile epilepsy by reviewing the latest literature.

Keywords

Self-Limited Infantile Epilepsy, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

*通讯作者。



1. 引言

自限性婴儿癫痫(Self-limited infantile epilepsy, SeLIE), 是一种婴儿期起病的癫痫综合征, 通常可自发缓解, 以前被称为良性婴儿癫痫(Benign infantile epilepsy, BIE), 但后来发现部分患儿可出现一定程度的认知障碍和语言发育落后, 故 2022 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)将其正式更名为自限性婴儿癫痫。本病发病率估计为 14.2/10 万[1], 占 2 岁前起病的癫痫所有的 7%~9%, 是婴儿期仅次于婴儿痉挛症最常见的癫痫综合征之一[2]。随着近年来遗传学的发展及病例的积累, 关于 SeLIE 的病因、发病机制、临床特征及治疗的研究越来越多, 下面对 SeLIE 的研究进展进行综述。

2. 病因及发病机制

SeLIE 首先在遗传性婴儿癫痫家系中被发现[3], 通常头颅影像学无结构性改变, 儿童发育里程碑正常, 约 80%的病例具有遗传学病因, 具有常染色体显性遗传特征[2]。目前已报道的相关的致病基因包括 SCN2A、SCN8A、KCNQ2、KCNQ3、PRRT2 等[4] [5]。Qi Zeng 等[6]研究了 68 个 SeLIE 家庭的基因突变情况, 其中 41 个(60.3%)家庭发现了 PRRT2 突变, 5 个 SCN2A 突变, 3 个 KCNQ2 突变。Heron 等[7]在 17 个受 BFIE 影响的家族中发现了 14 个(82%)的 PRRT2 杂合突变。表明本病最常见的致病基因是 PRRT2。PRRT2 位于染色体 16p11.2, 编码富脯氨酸跨膜蛋白 2, 主要在大脑中表达, 在大脑皮层和基底节中的表达量最高[8]。Schubert 等[9]在 40 个 PRRT2 家系中发现有 37 个(92.5%)携带有相同的移码突变(c.649dupC), 为 PRRT2 的热点突变。该基因突变具有遗传异质性的特点, 也可导致发作性运动诱发的运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)、婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症(infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis, ICCA)等。

目前 PRRT2 导致癫痫的致病机制尚在研究中, 可能在神经递质释放、大脑发育和突触形成中具有重要作用。有大量实验数据表明 PRRT2 是一种神经元稳定性基因, 它通过调节电压依赖性 Na⁺通道 Nav1.2 和 Nav1.6 的表面膜定位和生物物理特性来负向控制内在兴奋性, 而 PRRT2 突变的个体则缺乏对钠离子通道的负向调控, 从而增加了细胞的兴奋性[10] [11], 导致了癫痫的发生, 同时相关的临床研究发现 SeLIE 患儿对钠离子通道阻滞剂反应良好[12] [13], 这也从侧面证实了 Na⁺通道和 PRRT2 基因的相关性。同时, 对发育中的小鼠大脑的相关研究表明, PRRT2 在发育的早期阶段高度表达, 在小鼠胚胎子宫内敲除皮质神经元中的 PRRT2 会导致神经元迁移延迟和突触发育缺陷[14], 从而影响大脑发育和突触连接。目前已有 PRRT2 纯合突变导致发育迟缓、癫痫性脑病的报道[15]。也有研究表明致病性 PRRT2 错义变异往往发生在 C 端 TM 结构域周围, 聚集在 C 端的错义变体常常表现出靶向质膜的缺陷, 导致蛋白质定位错误, 不能靶向质膜从而致病[16]。更详细的分子机制有待进一步研究发现。

SCN2A 基因突变也可导致本病, 其表型谱广泛。Qi Zeng 等对 72 例 SCN2A 变异的中国儿童的研究显示, 有 9 例为自限性婴儿癫痫, 在正常发育的患者中检测到约 69.2% SCN2A 变异位于非跨膜区域, 而跨膜区域与发育迟缓有关。作为一个编码电压门控钠通道 Nav1.2 的基因, SCN2A 错义变异引起的氨基酸序列的微小变化可导致通道的功能改变, 从而改变细胞的兴奋性, 引起癫痫的发生[17]。

此外还有 KCNQ2 基因, 它是导致自限性新生儿癫痫最常见的基因, 但也可在本病中发现。它编码钾离子通道亚基, 有研究表明, 细胞内区域 S2 和 S3 之间的错义变异可能导致自限性癫痫的发生, 提示

在遗传分析中对变异区域的检查来区分表型的可能性[18]。

3. 临床特点

本病起病年龄为 3~20 个月龄, 高峰期为生后 6 个月左右。大多数患儿出生时及起病前后发育情况正常。起病时癫痫发作通常较频繁, 在几天内反复无热发作, 丛集发作(每天 1 到 20 次), 且发作时间短(数十秒到 10 分钟, 通常 < 3 分钟), 间隔数周到数月后再次发作[19]。癫痫发作通常为局灶性发作, 也可继发为全面性发作, 表现为行为停止、发绀、意识受损的凝视、自动症、肌张力增高、头和/或眼偏向一侧和单侧或双侧肢体阵挛发作。不同时间的局灶性阵挛发作可以从一侧转移到另一侧, 但在同一次发作中不会从一侧转移到另一侧[4]。

4. 辅助检查

SeLIE 患儿发作间期脑电图正常, 发作后可出现局灶性慢波。发作期脑电图的特点是局灶性放电, 可起源于枕区、颞区、顶叶区或额叶区, 以颞区或后头部多见, 并可扩散到双侧半球, 表现为尖波、棘波、多棘波或快活动。同一患者不同的癫痫发作, 可起源于不同的脑叶甚至不同的半球, 但同一发作中脑电图并不表现为游走性模式[20]。神经影像学检查无明显异常。

5. 诊断

本病急性期诊断较为困难, 需长期随访观察。Kikuchi 等[21]随访 44 例首次诊断为良性婴儿癫痫发作的病例, 随访 12 个月后有 11 例(26.8%)没有经历良性临床病程。对 SeLIE 的诊断需考虑以下几点: (1) 局灶性发作伴有行为停止、意识受损、自动症、头眼偏转和阵挛性运动(通常从一侧交替出现, 发展为半阵挛性或局灶性到双侧强直阵挛性发作)。无肌阵挛发作和癫痫性痉挛发作。(2) 癫痫发作时间通常较短(< 3 分钟)。(3) 发作间期脑电图正常, 头颅 MRI 无结构性改变。(4) 儿童发育里程碑基本正常。(5) 多数可发现 PRRT2 基因突变。(6) 单药治疗反应好。

6. 治疗

本病药物治疗反应良好, 单药治疗即可控制发作甚至无需药物治疗发作可自行缓解。在药物治疗方面, 多数患儿对钠通道阻滞剂如奥卡西平治疗反应好, 而部分患儿使用了左乙拉西坦后出现原有的发作加重或无法控制的癫痫发作而需要加用第二种抗癫痫药物。Lee 等[12]对 33 例 PRRT2 阳性的 SeLIE 患儿的分析表明, 所有使用钠通道阻滞剂的患儿均在 1 岁前得到癫痫的控制, 而所有最初使用左乙拉西坦治疗的患儿都需要添加第二种抗癫痫药物。Zhao 等[22]纳入了 20 例 SeLIE 患儿, 所有接受奥卡西平一线的患儿均无癫痫发作, 初始使用左乙拉西坦或丙戊酸钠的患儿对发作的控制无效, 只有在改用奥卡西平治疗后才达到无发作状态。因此, 已有多项研究推荐使用奥卡西平等钠通道阻滞剂作为本病一线治疗药物。奥卡西平在本病中的有效性和安全性也得到了研究证实, Jiang 等对 83 例使用了奥卡西平治疗的婴儿癫痫的研究表明, 12 个月的保留率为 70.4%, 不良反应率为 9.6%, 显示出较好的有效性和安全性[23]。但需警惕, 对于少部分以自限性癫痫为表型的 SCN2A 突变患儿, 钠通道阻滞剂可加重发作超过 1 岁的患者的癫痫发作, 因此, 对部分治疗效果不佳的患儿可考虑基因检查来精准治疗[17]。

7. 预后

本病预后良好, 大多数患儿在 2 岁之前达到癫痫发作完全缓解状态, 但有部分患儿 3 岁时仍有癫痫发作。患儿的发育里程碑正常, 也有研究发现部分患儿可出现轻度的语言发育迟缓[24]。PRRT2 基因变异的患者可在儿童到成年期间出现阵发性运动诱发的运动障碍或肌张力障碍。Cossu 等[25]报道了 2 名

PRRT2 突变的 SeLIE 患儿在 5 岁时出现睡眠中癫痫性电持续状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES), 并伴有神经心理发育停滞, 这表明 PRRT2 相关的 SeLIE 患儿有出现更严重表型的可能, 相关机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Ramos-Lizana, J., Martinez-Espinosa, G., Rodriguez-Lucenilla, M.I., *et al.* (2018) [Frequency, Semiology and Prognosis of Benign Infantile Epilepsy]. *Revue Neurologique*, **66**, 254-260. <https://doi.org/10.33588/rn.6608.2018060>
- [2] Symonds, J.D., Elliott, K.S., Shetty, J., *et al.* (2021) Early Childhood Epilepsies: Epidemiology, Classification, Aetiology, and Socio-Economic Determinants. *Brain*, **144**, 2879-2891. <https://doi.org/10.1093/brain/awab162>
- [3] Vigeveno, F., Fusco, L., Di Capua, M., *et al.* (1992) Benign Infantile Familial Convulsions. *European Journal of Pediatrics*, **151**, 608-612. <https://doi.org/10.1007/BF01957732>
- [4] Bayat, A., Bayat, M., Rubboli, G., *et al.* (2021) Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes*, **12**, Article 1051. <https://doi.org/10.3390/genes12071051>
- [5] Nardello, R., Mangano, G.D., Miceli, F., *et al.* (2020) Benign Familial Infantile Epilepsy Associated with KCNQ3 Mutation: A Rare Occurrence or an Underestimated Event? *Epileptic Disorders*, **22**, 807-810. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1221>
- [6] Zeng, Q., Yang, X., Zhang, J., *et al.* (2018) Genetic Analysis of Benign Familial Epilepsies in the First Year of Life in a Chinese Cohort. *Journal of Human Genetics*, **63**, 9-18. <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0359-x>
- [7] Heron, S.E., Grinton, B.E., Kivity, S., *et al.* (2012) PRRT2 Mutations Cause Benign Familial Infantile Epilepsy and Infantile Convulsions with Choreoathetosis Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, **90**, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.003>
- [8] Chen, W.J., Lin, Y., Xiong, Z.Q., *et al.* (2011) Exome Sequencing Identifies Truncating Mutations in PRRT2 That Cause Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia. *Nature Genetics*, **43**, 1252-1255. <https://doi.org/10.1038/ng.1008>
- [9] Schubert, J., Paravidino, R., Becker, F., *et al.* (2012) PRRT2 Mutations Are the Major Cause of Benign Familial Infantile Seizures. *Human Mutation*, **33**, 1439-1443. <https://doi.org/10.1002/humu.22126>
- [10] Michetti, C., Castroflorio, E., Marchionni, I., *et al.* (2017) The PRRT2 Knockout Mouse Recapitulates the Neurological Diseases Associated with PRRT2 Mutations. *Neurobiology of Disease*, **99**, 66-83. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.12.018>
- [11] Fruscione, F., Valente, P., Sterlini, B., *et al.* (2018) PRRT2 Controls Neuronal Excitability by Negatively Modulating Na⁺ Channel 1.2/1.6 Activity. *Brain*, **141**, 1000-1016. <https://doi.org/10.1093/brain/awv051>
- [12] Lee, J., Kim, Y.O., Lim, B.C., *et al.* (2023) PRRT2-Positive Self-Limited Infantile Epilepsy: Initial Seizure Characteristics and Response to Sodium Channel Blockers. *Epilepsia Open*, **8**, 436-443. <https://doi.org/10.1002/epi4.12708>
- [13] Döring, J.H., Saffari, A., Bast, T., *et al.* (2022) Efficacy, Tolerability, and Retention of Antiseizure Medications in PRRT2-Associated Infantile Epilepsy. *Neurology Genetics*, **8**, e200020. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200020>
- [14] Liu, Y.T., Nian, F.S., Chou, W.J., *et al.* (2016) PRRT2 Mutations Lead to Neuronal Dysfunction and Neurodevelopmental Defects. *Oncotarget*, **7**, 39184-39196. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9258>
- [15] Delcourt, M., Riant, F., Mancini, J., *et al.* (2015) Severe Phenotypic Spectrum of Biallelic Mutations in PRRT2 Gene. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **86**, 782-785. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309025>
- [16] Tsai, M.H., Nian, F.S., Hsu, M.H., *et al.* (2019) PRRT2 Missense Mutations Cluster Near C-Terminus and Frequently Lead to Protein Mislocalization. *Epilepsia*, **60**, 807-817. <https://doi.org/10.1111/epi.14725>
- [17] Zeng, Q., Yang, Y., Duan, J., *et al.* (2022) SCN2A-Related Epilepsy: The Phenotypic Spectrum, Treatment and Prognosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article 809951. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.809951>
- [18] Goto, A., Ishii, A., Shibata, M., *et al.* (2019) Characteristics of KCNQ2 Variants Causing Either Benign Neonatal Epilepsy or Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Epilepsia*, **60**, 1870-1880. <https://doi.org/10.1111/epi.16314>
- [19] Lee, W.L., Low, P.S. and Rajan, U. (1993) Benign Familial Infantile Epilepsy. *The Journal of Pediatrics*, **123**, 588-590. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80958-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80958-8)
- [20] Zuberi, S.M., Wirrell, E., Yozawitz, E., *et al.* (2022) ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Neonates and Infants: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, **63**, 1349-1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
- [21] Kikuchi, K., Hamano, S., Higurashi, N., *et al.* (2015) Difficulty of Early Diagnosis and Requirement of Long-Term Follow-Up in Benign Infantile Seizures. *Pediatric Neurology*, **53**, 157-162.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.025>
- [22] Zhao, Q., Hu, Y., Liu, Z., *et al.* (2021) PRRT2 Variants and Effectiveness of Various Antiepileptic Drugs in Self-Limited Familial Infantile Epilepsy. *Seizure*, **91**, 360-368. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.07.013>
- [23] Zhao, B., Liao, S., Zhong, X., *et al.* (2022) Effectiveness and Safety of Oxcarbazepine vs. Levetiracetam as Monotherapy for Infantile Focal Epilepsy: A Longitudinal Cohort Study. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 909191. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.909191>
- [24] Bozaykut, A., Aksoy, H.U., Sezer, R.G., *et al.* (2015) Evaluation of Clinical Course and Neurocognition in Children with Self-Limited Infantile Epilepsy in a Turkish Cohort Study. *Journal of Child Neurology*, **30**, 314-319. <https://doi.org/10.1177/0883073814538502>
- [25] Cossu, A., Santos, J.L., Galati, G., *et al.* (2023) PRRT2 Benign Familial Infantile Seizures (BFIS) with Atypical Evolution to Encephalopathy Related to Status Epilepticus during Sleep (ESES). *Neurological Sciences*, **44**, 2173-2176. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06735-7>