

新生儿发育性和癫痫性脑病109型1例并文献复习

张善钰, 李亮亮*

青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月17日; 发布日期: 2024年5月24日

摘要

目的: 探讨1例FZR1相关发育性和癫痫性脑病109型新生儿的临床特点和分子遗传学特征。方法: 回顾性分析2023年10月我院收治的1例FZR1基因突变导致发育性和癫痫性脑病109型(Developmental and Epileptic Encephalopathy 109, DEE109)患儿的临床表现、影像学及遗传学数据, 并以“FZR1基因”“癫痫性脑病”“发育性癫痫性脑病”为关键词, 分别在万方数据库、中国知网检索国内文献。以“FZR1”、“Epileptic Encephalopathy”、“Developmental and Epileptic Encephalopathy”、“DEE”为关键词在Pub Med数据库检索外文献。总结FZR1基因突变导致的发育性和癫痫性脑病的临床和遗传学特征。结果: 患儿, 女, 2天, 因“间断青紫发作8小时”2023年10月就诊于青岛大学附属医院新生儿科。临床表现为: 呼吸暂停伴有全身青紫, 无明显的四肢肢体抖动, 血氧饱和度降至60%, 心率波动于70~80次/分。完善基因检测提示其FZR1基因存在c.1292C > T (p.Pro431Leu)位点杂合变异, 该突变非新发突变, 确诊发育性癫痫性脑病109型。现规律口服苯巴比妥控制。该变异被在线人类孟德尔遗传(OMIM)收录; 未被人类基因突变数据库(HGMD)、基因组聚合数据库(gnomAD)中收录。文献检索到中文文献0篇, 英文文献2篇, 结合本例共5例患者。患者起病年龄不一, 2例为新生儿期起病, 所有患者均患有癫痫, 国外报道4例患者患有神经发育迟缓, 3例表现出轻度小脑共济失调, 3例存在全面强直痉挛发作。4例国外报道患儿应用4种以上抗癫痫药物且表现出药物难治性。结论: FZR1基因变异导致的发育性癫痫性脑病临床表型类似, 起病年龄不一, 主要表现为宫内生长发育迟缓, 发育不良, 头围小, 癫痫性脑病, 智力发展受损, 步态共济失调, 脑电图异常, 痉挛, 脑成像中发现的髓鞘缺陷, 轴向张力减退, 行为异常, 多动症, 注意力问题, 自闭症等。本例患儿的新生错义突变c.1292C > T既往未见报道, 扩充了FZR1基因突变谱。

关键词

发育性和癫痫性脑病109型, FZR1基因, 全二代高通量测序

A Case of Developmental and Epileptic Encephalopathy in Newborns with Type 109 and Literature Review

*通讯作者。

Shanyu Zhang, Liangliang Li*

Neonatology Department of Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao Shandong

Received: Apr. 23rd, 2024; accepted: May 17th, 2024; published: May 24th, 2024

Abstract

Objective: To explore the clinical and molecular genetic characteristics of a newborn with developmental and epileptic encephalopathy 109. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical manifestations, imaging, and genetic data of a child with developmental and epileptic encephalopathy 109 (DEE109) caused by FZR1 gene mutations admitted to our hospital in October 2023. Domestic literature was searched in Wanfang Database and CNKI using the keywords “FZR1 gene”, “epileptic encephalopathy”, and “developmental epileptic encephalopathy”. Search for foreign literature in the Pub Med database using keywords such as “FZR1”, “epileptic encephalopathy”, “developmental and epileptic encephalopathy”, and “DEE”. Summarize the clinical and genetic characteristics of developmental and epileptic encephalopathy caused by FZR1 gene mutations. **Results:** The patient, a female, 2 days old, was admitted to the Department of Neonatology at Qingdao University Affiliated Hospital in October 2023 due to an 8-hour intermittent cyanosis episode. The clinical manifestations are: apnea accompanied by cyanosis throughout the body, no obvious limb tremors, blood oxygen saturation dropping to 60%, and heart rate fluctuating between 70~80 beats per minute. Complete genetic testing suggests that there is a heterozygous mutation at the c.1292C > T (p.Pro431Leu) locus in the FZR1 gene, which is not a novel mutation and confirmed as developmental and epileptic encephalopathy 109. Regular oral administration of phenobarbital for control. This mutation is included in the online Human Mendelian Genetics (OMIM) database but not included in the Human Gene Mutation Database (HGMD) and Genome Aggregation Database (gnomAD). There were 0 Chinese literature and 2 English literature retrieved, and a total of 5 patients were included in this case. The onset age of the patients varies, with 2 cases occurring in the neonatal period and all patients suffering from epilepsy. According to foreign reports, 4 patients had delayed neurological development, 3 showed mild cerebellar ataxia, and 3 had generalized tetanic spasms. Four cases of foreign reported pediatric patients who were treated with four or more antiepileptic drugs and showed drug resistance. **Conclusion:** The clinical phenotype of developmental epileptic encephalopathy caused by FZR1 gene mutation is similar, with different onset ages. The main manifestations are intrauterine growth and development delay, dysplasia, small head circumference, epileptic encephalopathy, impaired intellectual development, gait ataxia, abnormal electroencephalogram, spasms, myelin defects found in brain imaging, decreased axial tension, behavioral abnormalities, ADHD, attention problems, autism, etc. The newly generated missense mutation c.1292C > T in this patient has not been reported in the past, expanding the FZR1 gene mutation spectrum.

Keywords**Developmental and Epileptic Encephalopathy 109, FZR1 Gene, Full Second-Generation High-Throughput Sequencing**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

发育性和癫痫性脑病(Developmental and Epileptic Encephalopathy, DEE)是一组临床和遗传异质的年龄依赖性神经系统疾病,其特征是在婴儿期或儿童早期出现难治性癫痫发作,且受影响的个体有精神运动发育迟缓或倒退。随着测序技术的发展,尤其是全外显子组测序的应用,越来越多的基因被发现与DEE相关,截至2023年3月,在线人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据库收录DEE致病基因已达110个,其中常染色体基因占比超过90%。这些DEE基因编码蛋白涉及多种生物学功能,包括参与离子转运,膜运输调节,酶促分子代谢,细胞生长、增殖和细胞粘附等[1]。小于2岁的儿童癫痫的发病率接近每100,000名儿童中有70名癫痫患者,遗传性癫痫占总人口的0.4%以上,占有癫痫的30% [2]。截至2023年12月OMIM数据库收录DEE相关基因已有111个。FZR1基因(OMIM 603619)是DEE109型的致病基因,最早于2022年报道,目前搜索到2篇外文文献共报道4例FZR1基因突变导致DEE109型,国内尚未见相关报道。本研究分析青岛大学附属医院新生儿科收治的1例FZR1相关发育性癫痫性脑病,并进行文献复习,探讨其临床特征与分子遗传学特点,旨在提高临床医生对该病的认识,为早期诊断提供帮助。

2. 病历资料

2.1. 基本资料

患儿女,2天,因“间断青紫发作8小时”为代主诉于2023年10月16日入青岛大学附属医院新生儿科治疗。患儿系G2P2,胎龄40周+5天,顺产出生,出生体重3400g,无宫内窘迫史。患儿有一姐姐,7岁,新生儿期有过惊厥病史,后期诊断“癫痫”,口服“苯巴比妥”治疗,未再有抽搐发作。父母系非近亲婚配,否认家族遗传病史。

2.2. 首诊时查体

体重3.25kg,身长50cm,头围34cm,均位于正常新生儿生长范围,前囟平软,四肢肌力、肌张力正常。心肺腹查体未见异常。原始反射均可引出。

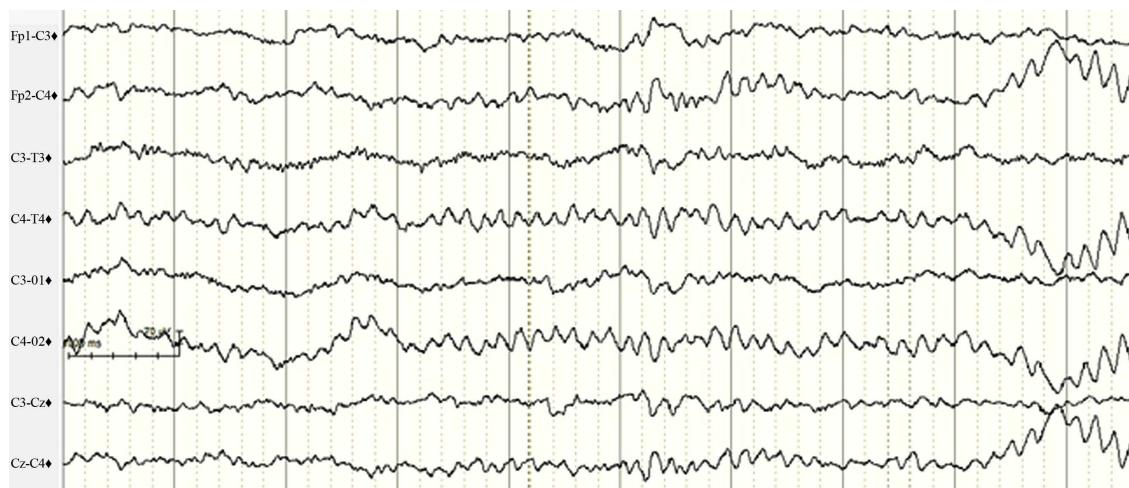
2.3. 入院后辅助检查

血常规、生化均未见异常;血氨:75.6 $\mu\text{mol/L}$;24小时动态心电图:窦性心律、心律不齐、心率最低71次/分、平均心率114次/分、偶发房性早搏总数小于1%;心脏超声:卵圆孔未闭(0.33cm);脑干听觉诱发电位双耳均正常;头颅磁共振成像:未见明显异常,符合新生儿脑改变。

2.4. 诊治经过

患儿入院后仍有青紫发作,临床表现为:呼吸暂停伴有全身青紫,无明显的四肢肢体抖动,血氧饱和度降至60%,心率波动于70~80次/分。予复苏囊辅助通气约半分钟,患儿肤色逐渐转红润,血氧饱和度上升至95%以上,反复发作4次,予以负荷量苯巴比妥钠20mg/kg止惊治疗,未再出现青紫发作,口服苯巴比妥钠维持量5mg/(kg·d)。入院当天完善脑电图监测提示:双侧中央区为主尖波发放、广泛性多棘波发放,监测到一次右侧中央区起始局灶性发作,持续约15s。脑电宽窄带存在,睡眠觉醒周期明显,见图1。住院期间患儿有心率下降,24小时动态心电图:窦性心律,心律不齐,心率最低71次/分,平均心率114次/分,偶发房性早搏总数小于1%。入院第2天(生后第4天)完善颅脑MRI:符合新生儿脑改变。入院6天(生后第8天)复查振幅整合脑电图示双侧额、中央区为主尖波、棘波发放,放电量较前稍减少,见图2。生后10天治疗药物浓度测定(苯巴比妥):15.30 $\mu\text{g/mL}$ 。患儿住院10天后出院,出院后苯巴

比妥片: 口服, 每次 15 MG, 每日 1 次, 生后 1 个月 16 天复查视频脑电图(Video Electroencephalogram, VEEG)示: 双侧后头部棘波、尖波发放, 见图 3。治疗上予以苯巴比妥 15 mg 继续口服控制。生后 1 月 19 天时患儿再次出现 1 次抽搐发作, 表现为双眼凝视, 四肢僵直伴抖动, 持续约 1 分钟, 查体: 体重 5.3 kg (P90), 头围 38 cm, 身长 60 cm, 继服苯巴比妥, 患儿现规律服药, 目前无癫痫发作, 运动发育基本正常, 智力发育未见显著落后。



注: 双侧中央区为主尖波发放、广泛性多棘波发放, 监测到一次右侧中央区起始局灶性发作, 持续约 15 s。脑电宽窄带存在, 睡眠觉醒周期明显。

Figure1. Electroencephalogram of the patient at 3 days after birth

图 1. 患儿生后 3 天脑电图

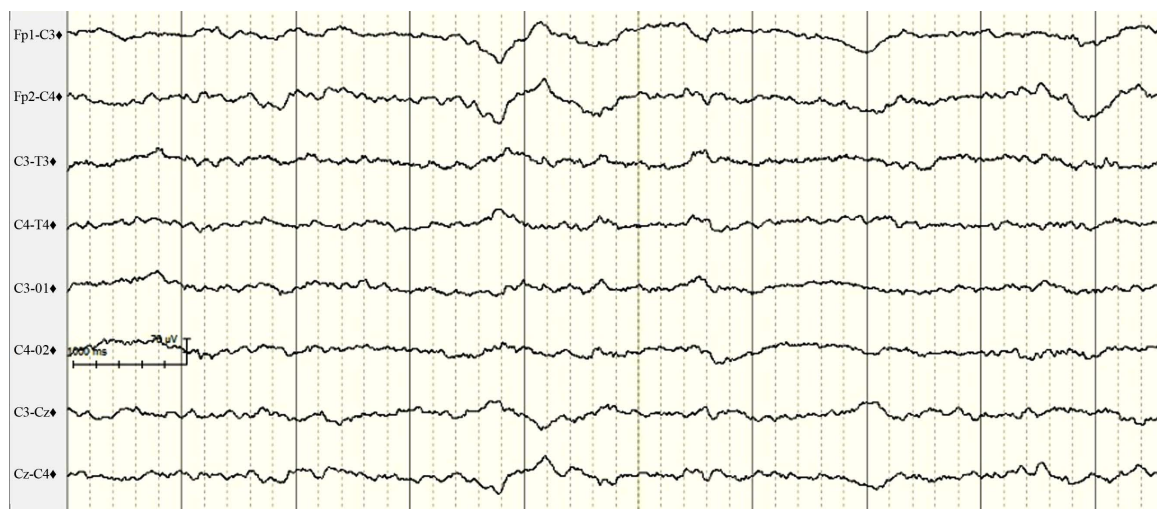


Figure2. Electroencephalogram of the patient at 8 days after birth

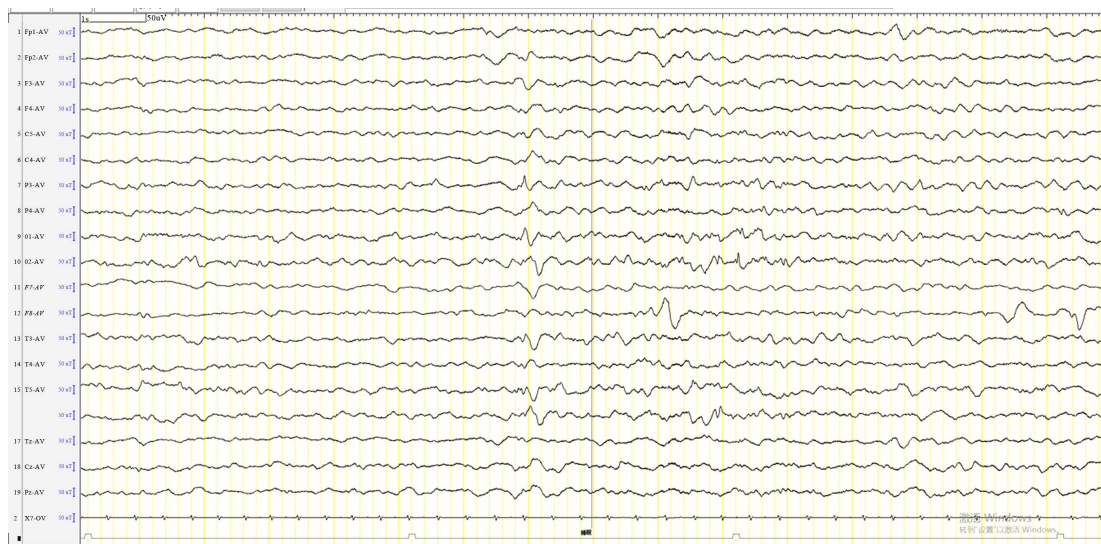
图 2. 患儿生后 8 天脑电图

2.5. 基因检测

获得患儿父母知情同意, 并经青岛大学附属医院医学伦理委员会审核通过, 提取患儿及家系成员外周血基因组 DNA, 采用二代高通量测序(NGS)方法, 根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)的遗传变异分类标准与指南进行可疑变异的致病性分

析。并对发现的可能致病突变基因, 进一步采用 Sanger 测序进行验证, 以明确突变来源。

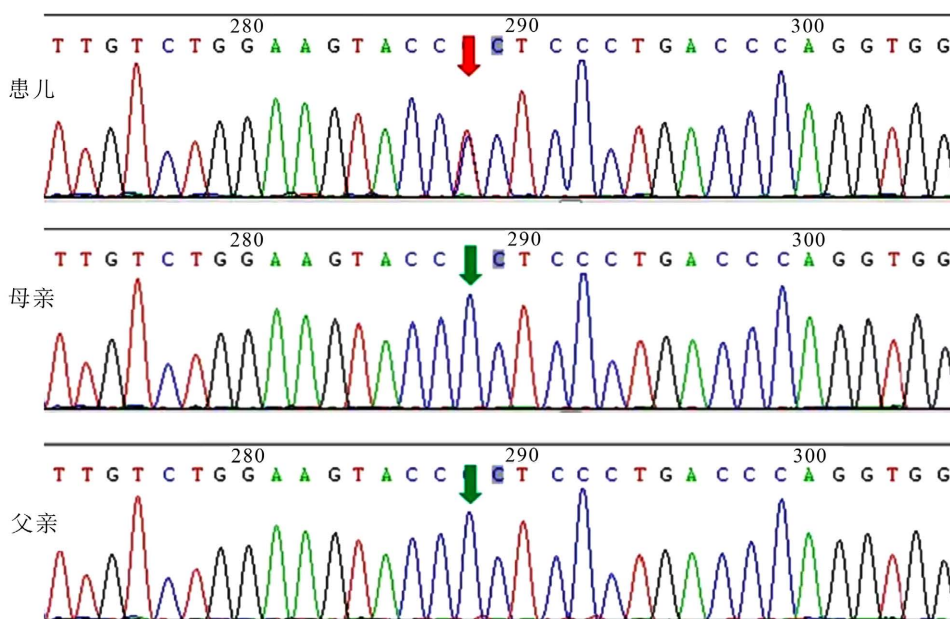
NGS 检测结果显示, 本次检测发现受检者携带 FZR1 基因 c.1292C>T 位点杂合变异, 该突变导致编码蛋白的第 431 位氨基酸由脯氨酸突变成亮氨酸。根据 ACMG 指南, 建议将该变异评为疑似致病。在受检者父母外周血中未检出, 提示可能为新发变异, 见图 4。该基因的错义变异是导致疾病的原因, 并且这个基因中良性变异所占的比例很小。目前变异尚未在 gnomAD 数据库中收录。



注: 双侧额、中央区为主尖波、棘波发放, 放电量较前稍减少。

Figure3. Video EEG of the patient 1 month and 16 days after birth

图 3. 患儿生后 1 个月 16 天视频脑电图



注: 患儿 FZR1 基因发生 c.1292C>T (p.Pro431Leu) 杂合突变(红色箭头示), 患儿父母均未检测到该突变。

Figure4. Sanger sequencing diagram of the patient and their parents

图 4. 患儿及其父母 Sanger 测序图

3. 文献复习

以“FZR1 基因”“癫痫性脑病”“发育性癫痫性脑病”为关键词, 分别在万方数据库、中国知网检索国内文献。以“FZR1”、“Epileptic Encephalopathy”“Developmental and Epileptic Encephalopathy”为关键词在 PubMed 数据库检索外文文献。国内文献未见原始病例报道, 国外有 2 篇文献报道 4 例 FZR1 基因突变导致 DEE。文献回顾发现, 该病例在国外已有 4 例报道[3] [4]。

共报道 4 个致病性变异: c.559G4 > A, c.999C4 > G, c.999C4 > A, c.560A4 > G。已报道的 4 例及本例的临床和基因突变特征, 见表 1。

Table 1. Clinical and genetic mutation characteristics of DEE109 type caused by FZR1 gene mutation in 4 cases and this case
表 1. FZR1 基因突变所致 DEE109 型 4 例及本例的临床及基因突变特征

病例	性别	FZR1 变异	发病时的年龄	癫痫发作类型	发病时的脑电图	癫痫发作前症状	其他表现	头围	颅脑 MRI
病例 1	男	c.559G4 > A, p.(D187N)	3 岁 11 个月	全面强直 痉挛发作	缓慢背 景, 全面 癫痫	语言发育迟 缓, 精细 运动障碍	智力发育受损, 言语不佳、步态 共济失调、口面 协调问题和行为 异常(多动和注 意力不集中)	54 cm (17 岁)	正常
病例 2	女	c.999C4 > G, p.(N333K)	3 岁 6 个月	全面强直 痉挛发作	缓慢背 景, 慢波	语言发育迟 缓, 步态 不稳	智力发育严重受 损, 言语能力差, 行为异常, 属于 自闭症谱系	52.8 cm (14 岁)	特定的顶 枕脑白质 高信号(2.5 岁~3.5 岁)
病例 3	女	c.999C4 > A, p.(N333K)	2 岁 9 个月	全面强直 痉挛发作	棘波, 复合波	运动和语言 发育迟缓	张力减退、协调 问题、共济失调 步态	49 cm (3 岁)	轻度额颞 部缩小; FLAIR 高 信号改变 从三角旁 到额顶
病例 4	男	c.560A4 > G, p.(D187G)	新生儿	偏侧阵挛 发作		新生儿	精神运动发育迟 缓, 伴有严重的 智力残疾、轴性 肌张力减退和 外周痉挛	47 cm (4 岁)	小头畸形, 逐渐正常
病例 5 (本例)	女	c.1292C > T p.Pro431Leu	新生儿	局灶性 发作	尖波、棘 波发放	新生儿	无	34 cm (2 天)	符合新生 儿脑改变

4. 讨论

当患者第一次癫痫发作时, 医生就应努力探寻其病因。现已确认了癫痫的多种病因, 有利于针对性治疗。神经影像学有助于发现癫痫的结构性病因, 其他 5 类病因包括遗传基因、感染、代谢与免疫及未知因素[5]。癫痫性脑病指由于频繁的癫痫发作和(或)癫痫样放电导致的严重认知和行为障碍[6]。但临床中发现部分患儿在癫痫出现之前就存在发育落后, 或者癫痫发作控制或缓解后仍存在脑病的进展, 发育本身和癫痫因素在脑病形成中均起作用, 且无法明确区分, 因此 2017 年国际抗癫痫联盟提出了 DEE [7]。DEE 患者的癫痫发作通常有早期的发病年龄, 并且通常对抗癫痫药物(ASDs)是难治性的, 大多数 DEE 病例被认为有遗传基础, 通常是罕见的新生变异, 对基因表达或蛋白功能有高度破坏性的影响[4]。DEE

在婴儿早期或儿童期出现, 尽管包括成人在内的任何年龄组都可能受到影响。大多数患有 DEEs 的患者现在被认为是由基因变异引起的。DEE 队列的遗传分析($n = 197$)揭示了几乎三分之一的人在已知或新基因中有致病性变异。因此, 越来越多的遗传变异与表达 DEE 的风险增加有关[8]。

FZR1 基因是 DEE109 型的致病基因, 定位于染色体 19p13.3, 常染色体显性遗传, 编码一种 E3 泛素连接酶后期促进复合体/环体(APC/C)的辅激活因子, 通过与泛素化和蛋白酶体降解相关蛋白的相互作用调节有丝分裂和非有丝分裂功能。在有丝分裂后期, APC/C-FZR1 激活控制有丝分裂的退出和细胞周期的进展, 从而调节 DNA 复制。在小鼠中敲除 *Cdh1/Fzr1* 基因可导致胚胎死亡, 这表明该基因在哺乳动物体内发育中发挥关键作用[4]。其变异可导致发育性和癫痫性脑病 109 型(DEE) (OMIM 603619), 患者可表现为宫内生长发育迟缓, 发育不良, 头围小, 癫痫性脑病, 智力发展受损, 步态共济失调, 不协调, 脑电图异常, 痉挛, 脑成像中发现的髓鞘缺陷, 轴向张力减退, 行为异常, 多动症, 注意力问题, 自闭症等。FZR1 被认为是一种肿瘤抑制因子和癌蛋白, 它对肿瘤发生的确切作用目前尚不清楚, FZR1 已被发现在各种人类癌症中减少或消失, 有文献报道 FZR1 基因缺失增加了对 DNA 损伤的敏感性, 可增加人急性白血病致病风险[9]。本文总结了 5 例 FZR1 基因突变致 DEE 患儿的资料, 国外报道携带致病性新生 FZR1 变异的 4 例患者均患有神经发育迟缓和癫痫, 3 例表现出轻度小脑共济失调, 3 例存在全面强直痉挛发作。4 例国外报道患儿应用 4 种以上抗癫痫药物且表现出药物难治性。

新生儿癫痫病因复杂多样, 在大多文献报道为急性疾病所致, 常见为缺氧缺血性脑病(Hypoxicischemic Encephalopathy, HIE)、血管因素、脑发育畸形、感染, 还有代谢性疾病、遗传因素及未知情况。出生后 1 周为新生儿癫痫发病高峰, 也有文献指出生后 3 天占比更高[10]。本例患儿生后 2 天起病, 表现为间断青紫发作, 尚未见明显小头畸形、生长发育迟缓, 脑电图表现为局灶性发作, 棘波、尖波发放, 颅脑 MRI 显示符合新生儿脑改变, 口服苯巴比妥可控制癫痫发作。出院后随访患儿生后 1 月 19 天时患儿再次出现 1 次抽搐发作, 表现为双眼凝视, 四肢僵直伴抖动, 持续约 1 分钟, 目前仍继续服用苯巴比妥控制。结合基因检测结果, 考虑为 FZR1 相关发育性癫痫性脑病。根据 ACMG 指南, 建议将该变异评为疑似致病。结合本研究患儿的临床表型及基因检测结果, 推测 FZR1 基因 c.1292C > T 变异可能是其遗传学病因。但本例患儿临床表现较少, 可能存在尚未发现的表型, 且后期随访时间短, 缺少近期随访资料。有待随访观察, 同时需要更多样本进一步研究。

综上所述, FZR1 基因变异所致 DEE109 罕见, 患儿主要表现为发育迟缓及难治性癫痫, 伴有宫内生长发育迟缓, 发育不良, 头围小, 癫痫性脑病, 智力发展受损, 步态共济失调, 不协调, 脑电图异常, 痉挛, 脑成像中可发现髓鞘缺陷, 轴向张力减退, 行为异常, 多动症, 注意力问题, 自闭症。本例报告系国内首次报道, 补充了 FZR1 基因突变位点数据库。对于具有以上表型的患儿需警惕 FZR1 基因突变, 建议尽早进行基因检测, 早期明确诊断, 同时有助于遗传咨询。后期随访时注意测量生长参数; 评估运动障碍或自主神经功能障碍的体征、症状; 监测新的癫痫发作或癫痫发作的变化; 评估发展进度、教育需求、行为问题、行动能力等[11]。DEE 的早期识别对咨询、治疗和预后具有深远的意义[12], 随着基因全外显子测序的进一步推广, 在分子遗传学层面、基因层面进行治疗为大势所趋。病因特异性综合征的提出对于此类患儿开展精准治疗, 改善患儿的预后具有重要意义。比如 KCNQ2-DEE, 此综合征起病早、症状重、发作症状多样(强直、肌阵挛或/和局灶性癫痫发作), 对于此类患者既往多采用广谱的抗癫痫发作药物治疗。但通过明确病因后部分患儿钠通道阻滞剂可能对癫痫发作治疗有效(如卡马西平、奥卡西平等), 有可能通过合理的治疗改善患儿的预后。病因学特异性综合征多数比较罕见, 但是我国人口基数大, 如果能通过分类总结进行相应的临床研究, 对于明确发病机制、开展精准治疗、最终改善患儿预后具有重要意义[13]。

参考文献

- [1] 金良, 陈语婕, 陈勇军. 发育性和癫痫性脑病遗传学病因及诊疗的研究进展[J]. 遗传, 2023, 45(7): 553-567.
- [2] Hebbar, M. and Mefford, H.-C. (2020) Recent Advances in Epilepsy Genomics and Genetic Testing. *F1000Research*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21366.1>
- [3] Rodriguez, C., Sanchez-Moran, I., Alvarez, S., et al. (2019) A Novel Human Cdh1 Mutation Impairs Anaphase Promoting Complex/Cyclosome Activity Resulting in Microcephaly, Psychomotor Retardation, and Epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, **151**, 103-115. <https://doi.org/10.1111/jnc.14828>
- [4] Manivannan, S.-N., Roovers, J., Smal, N., et al. (2022) De Novo FZR1 Loss-of-Function Variants Cause Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Brain*, **145**, 1684-1697. <https://doi.org/10.1093/brain/awab409>
- [5] 梁锦平. 国际抗癫痫联盟 2017 年版癫痫分类特点及其解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(1): 47-54.
- [6] Berg, A.-T., Berkovic, S.-F., Brodie, M.-J., et al. (2010) Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, **51**, 676-685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- [7] Scheffer, I.-E., Berkovic, S., Capovilla, G., et al. (2017) ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**, 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [8] Raga, S., Specchio, N., Rheims, S., et al. (2021) Developmental and Epileptic Encephalopathies: Recognition and Approaches to Care. *Epileptic Disorders*, **23**, 40-52. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244>
- [9] Ishizawa, J., Sugihara, E., Kuninaka, S., et al. (2017) FZR1 Loss Increases Sensitivity to DNA Damage and Consequently Promotes Murine and Human B-Cell Acute Leukemia. *Blood*, **129**, 1958-1968. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726216>
- [10] 李露莹, 陈锦. 新生儿癫痫病因、临床表现及脑电图特点概述[J]. 癫痫杂志, 2023, 9(2): 156-159.
- [11] Helbig, K.-L. and Goldberg, E.-M. (1993) *SCN3A*-Related Neurodevelopmental Disorder. In: Adam, M.P., Feldman, J., Mirzaz, G.M., et al., Eds., *GeneReviews*, University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570882/>
- [12] Trivisano, M. and Specchio, N. (2020) What Are the Epileptic Encephalopathies? *Current Opinion in Neurology*, **33**, 179-184. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000793>
- [13] 季涛云, 冯卫星, 张凯, 等. 《新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征的 ILAE 分类与定义: ILAE 疾病分类和定义工作组的立场声明》的解读[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(5): 395-399.