

伴有癫痫发作的歌舞伎综合征一例

李玮, 雷小云, 王丹, 张懿琪, 孟珩

暨南大学附属第一医院神经内科, 广东 广州 529000

【摘要】 本文报道了一例主要表现为不明原因反复全面性癫痫发作的歌舞伎综合征患者, 经基因检测发现 KMT2D 基因突变为患者的新生变异, 变异位点国际上暂未见报道。本文旨在为原因不明的癫痫患者提供更多的诊治思路。

【关键词】 歌舞伎综合征; KMT2D; 全面性癫痫发作; 病例报道

【中图分类号】 R442.8 **【文献标识码】** D **【文章编号】** 1003-6350(2023)02-0278-03

A case of Kabuki syndrome with epileptic seizures. LI Wei, LEI Xiao-yun, WANG Dan, ZHANG Si-qi, MENG Heng. *The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 529000, Guangdong, CHINA*

【Abstract】 This study reports a case of Kabuki syndrome with unexplained recurrent generalized tonic-clonic seizures. By gene testing, the KMT2D gene mutation was found to be a new mutation of the patient, and the mutation site has not been reported in the world. The aim of the report is to provide more ideas for the diagnosis and treatment of epilepsy patients with unknown causes.

【Key words】 Kabuki syndrome; KMT2D; Generalized tonic-clonic seizures; Case report

歌舞伎综合征(Kabuki syndrome, KS)于1981年首次被报道,是一种主要表现为特殊面容、生长受限、皮纹异常、骨骼异常、轻至中度智力障碍以及常常伴有其他系统并发症的罕见疾病^[1],主要的致病基因为KMT2D和KDM6A^[2-3]。既往相关的KS病例报道中,约0~40%的患者合并癫痫发作,但在基因测序技术发展以来,有癫痫发作表现并且进行基因测序确定为KS的病例报道相对较少。我院收治1例反复癫痫发作的青少年女性患者,基因检测发现该患者是KMT2D基因突变,且为新生变异,现报道如下:

1 病例简介

患者女性,16岁,因“反复发作性意识不清、肢体抽搐半年”于2020年7月20日就诊,患者于2020年1月睡眠时全面性强直阵挛(GTCS)首次发作,持续几分钟抽搐停止,十几分钟后意识清醒,清醒后不能回忆发病过程,家属送其至当地医院就诊,患者症状未再发

作,暂未给予抗癫痫药物治疗。2020年5月患者发生第二次GTCS发作,发作性质同第一次,予左乙拉西坦0.25 g/次,2次/d;6月及7月患者分别发作一次GTCS,性质同前,调整左乙拉西坦0.5 g/次,2次/d;以上4次发作均为睡觉时发生,发作时有流涕、无发热。平素健康,无高热惊厥病史,其父母无癫痫病史,父亲有两个叔叔有可疑抽搐史。

查体:身高162 cm,体质量48 kg。智力与同龄人基本相当。眉毛外1/3稀疏,眼距宽,鼻根塌,左耳外耳廓畸形。心、肺、腹及神经系统等查体未见特殊异常。

主要检查:头颅核磁共振(2020年1月)显示,右侧侧脑室前角旁见小斑片状长T1、长T2信号影,在FLAIR序列上呈高信号,海马区未见异常信号影(图1)。视频脑电图(2020年1月)显示,发作间期脑电图、背景活动未见异常,左前颞及左侧蝶骨电极为主散发尖波,睡眠期增多,有时扩散至左额导联;双极导联左前额(F7)导联

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(编号:11620410)。

第一作者:李玮(1994—),女,医师,主要研究方向为脑血管病。

通讯作者:孟珩(1981—),男,主任医师,主要研究方向为脑血管病,E-mail:memphisheng@163.com。

of EBMT [J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57(5): 817-823.

[15] Wang J, Zhang R, Wu X, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-eto-
poside-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/
relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, multi-
centre, phase 2 trial [J]. Br J Haematol, 2021, 193(4): 761-768.

[16] Yan WL, Yang SL, Zhao FY, et al. Ruxolitinib is an alternative to eto-
poside for patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis compli-
cated by acute renal injury: A case report [J]. J Oncol Pharm Pract,

2022, 28(1): 222-227.

[17] Yuan YH, Zhang H, Xiao ZH, et al. Efficacy of plasma exchange in
children with severe hemophagocytic syndrome: a prospective random-
ized controlled trial [J]. Chin J Contemp Med, 2022, 24(3): 249-254.

袁远宏, 张慧, 肖政辉, 等. 血浆置换在儿童重症噬血细胞综合征中
应用的疗效分析: 前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志,
2022, 24(3): 249-254.

(收稿日期:2022-04-25)

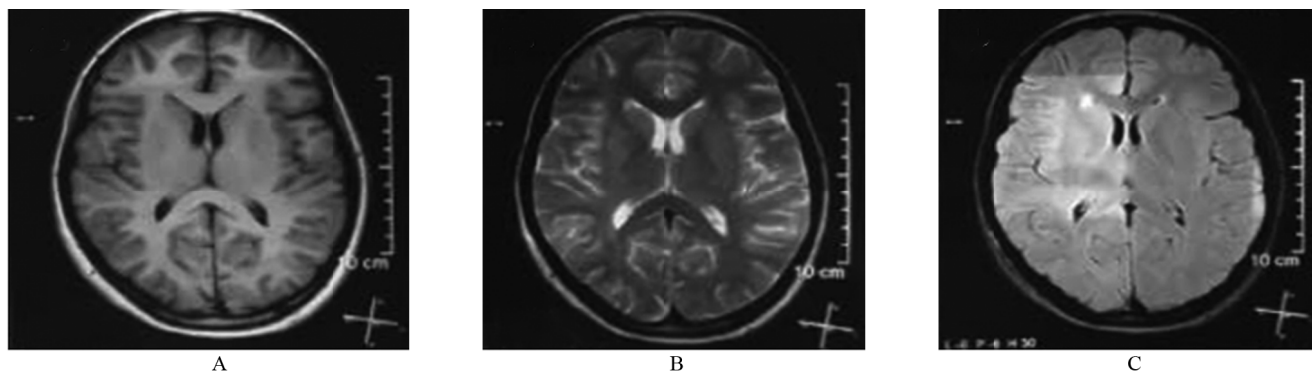


图1 颅脑MRI检查

Figure 1 MRI of the brain

注:A, 右侧侧脑室前角旁小斑片状T1WI低信号影; B, 右侧侧脑室前角旁T2WI高信号影; C, 右侧侧脑室前角旁FLAIR高信号影。

Note: A, T1WI hypointensity near the anterior horn of the right lateral ventricle; B, T2WI hyperintensity near the anterior horn of the right lateral ventricle; C, FLAIR hyperintensity near the anterior horn of the right lateral ventricle.

尖波针锋相对。视频脑电图(2020年5月)显示,发作间期背景活动基本节律欠佳;睡眠期左侧各区可见较多不对称波和单个短程尖波、棘波、尖慢综合波,以额、颞区为著,间呈节律性发放,左前颞区尤著。

其他检查:2020年1月,脑脊液常规、生化、培养及涂片均正常。心脏彩超:二、三尖瓣轻度返流;泌尿系彩超:左肾集合系统可见最大前后径约12 mm不规则液暗区;肝胆胰脾腹腔彩超正常。2020年5月胸部CT所见:右上肺尖段可见斑片状密度增高影,边缘模糊,余双肺未见明显异常。

基因检测:2020年7月,由第三方检测平台采用MGIV569M全外显子芯片对人基因组全外显子区域的DNA片段进行捕获,阳性位点以Sanger测序验证(图2),优先分析与癫痫相关的1046个基因。检测结果,在癫痫目标基因上发现5个基因变异(表1):1个新生杂合变异,考虑可能为致病性变异;1对复合杂合变异,考虑可能在癫痫中起作用;另外2个基因变异,不排除可能在癫痫中起作用。根据ACMG临床变异分类标准与指南^[9],对5个基因变异进行致病性评估,其中KMT2D为新发变异、人群无频率、3个软件预测有害(PS1+PM2+PP3),该变异可能致病。

治疗:在左乙拉西坦0.5 g/次,2次/d的基础上逐渐小剂量加用拉莫三嗪治疗,约2个月后拉莫三嗪剂量

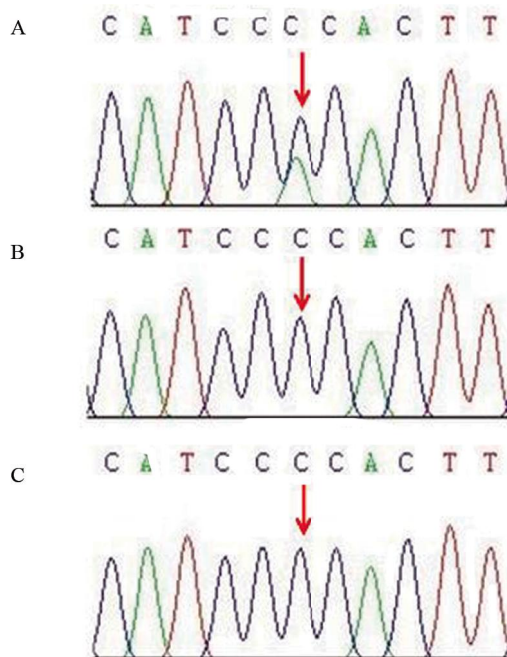


图2 Sanger验证结果图

Figure 2 Sanger verification results

注:A 为患者的 KMT2D 基因的变异位点:c.1432C>A, p.Pro478Thr; B、C 分别为患者父亲和母亲的 KMT2D 基因,均未见此变异。

Note: A, The mutation site of KMT2D gene of the patient: c.1432C>A, p.Pro478Thr; B, C, The KMT2D genes of the patient's father and mother respectively, and there is no such variation as A.

表1 癫痫基因检测的基因变异信息

Table 1 Genetic variation information of epilepsy gene testing

突变基因	核苷酸/氨基酸变化	杂合纯合	遗传方式(表型)	已报道位点(HGMD)	ACMG评分	ACMG致病性
KMT2D	c.1432C>A/p.Pro478Thr	杂合	新生突变	-	PS2+PM2+PP3	LP
GOLGA2	c.548C>T/p.Thr183Met	杂合	父源(正常)	-	-	US
GOLGA2	c.242C>T/p.Ser81Phe	杂合	母源(正常)	-	PM2	US
FGF12	c.533A>G/p.Asn178Ser	杂合	父源(正常)	-	-	US
TSC2	c.4349C>G/p.Pro1450Arg	杂合	母源(正常)	Yes	PS1+PP3	US

注:PS1,与已知致病突变的氨基酸变化相同;PS2,已做双亲验证的无家族史的患病个体的新发突变;PM2,数据库的正常人群中不存在或者频率极低(若为隐性遗传);PP3,多个预测软件均预测为有害;LP,可能致病;US,意义不明确。

Note: PS1, Same amino acid change as a previously established pathogenic variant; PS2, De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history; PM2, Absent from controls or at extremely low frequency if recessive in database; PP3, Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product; LP, Likely pathogenic; US, Uncertain significance.

达 50 mg/次, 3 次/d, 患者症状未再发作, 逐渐减少左乙拉西坦剂量, 目前患者仅服用拉莫三嗪治疗, 迄今为止未再发作。

2 讨论

本文报道的女性患者 16 岁首次癫痫发作, 发作类型为全身强直阵挛性发作, 予左乙拉西坦治疗不能控制症状, 患者无明显继发性癫痫的原因, 且有眉毛外 1/3 稀疏、眼距宽、耳廓畸形等特殊面容特点, 基因检测结果提示 KMT2D 基因突变, 是患者自身的新生突变, 为错义突变, 变异位点 c.1432C>A (p.Pro478Thr) 目前暂未见报道, ACMG 评价为可能致病, 考虑为患者特殊面容及癫痫发作的主要原因。

KMT2D 在人类中也被称为 MLL4 和 MLL2, 编码的蛋白质是组蛋白甲基转移酶, 其甲基化组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4) 的位置, 在成人组织中广泛表达, 对于早期胚胎发育至关重要, 它主要作为增强子调节剂, 在调节发育、分化、代谢和肿瘤抑制中起关键作用, 并经常在发育性疾病例如歌舞伎综合征、先天性心脏病以及各种形式的癌症中发生突变, 在 NCBI 子数据库及 GTE_x 数据库中均记录 KMT2D 在脑部为中等量表达^[5]。KMT2D 错义变异可能对蛋白质酶活性有影响, H3K4 甲基转移酶活性受损, 这种活性降低部分可能与蛋白质复合物形成的破坏有关。KMT2D 敲除的斑马鱼鳃弓和内颅骨发育不全, 软骨结构发生改变; 神经嵴细胞 KMT2D 基因敲除小鼠表现出发育不全, 额鼻骨长度减少; 纯合 KMT2D 敲除小鼠会导致早期胚胎死亡, 杂合 KMT2D 突变已被模拟出歌舞伎综合征的神经海马功能缺陷、先天性心脏发育不全和骨骼生长异常的模型^[6]; KMT2D 基因变异引起癫痫发作的动物模型目前尚无相关报道, 对于所报道的突变位点所致蛋白改变对功能改变的影响也有待后续研究。

KMT2D 已被证明是歌舞伎综合征-1 (kabuki syndrome 1, KABUK1) 的原因, KABUK1 患者的主要表型为特殊的面部畸形、智力异常、生长缓慢等体征, 可伴癫痫发作, 目前报道的癫痫发作率为 5%~36%^[7-9]。近年来伴有癫痫发作的 KABUK1 相关临床报道中, 大部分患者首次癫痫发作时间从幼儿期到青春期不等, 发作类型以部分性发作为主, 发作间期脑电图癫痫异常放电区多在顶部和额部, 基因检测基因突变类型主要为无义突变, 影像学检查 MRI 未见明显脑部结构异常, 治疗上大部分患者使用左乙拉西坦或卡马西平单药治疗效果良好^[8, 10-11]。与既往报道的病例特点不完全相同, 本文报道的患者首次癫痫发病年龄为 16 岁, 表现为全面性发作, 发作间期脑电图癫痫放电区主要在颞区与额区, 基因突变类型为错义突变, 基因突变位点在 KMT2D (c.1432C>A, p.Pro478Thr), 为患者自身新发突变, 变异位点目前无报道记录, 为 KMT2D 新发变异位点, 通过分析患者的表型与变异是否一致, 结合

从头突变基因遗传致病性评估^[12], 考虑突变基因 KMT2D 很大可能是患者的致病基因, 该患者使用左乙拉西坦治疗症状控制不佳, 调整为拉莫三嗪治疗后症状控制。

综上, 本文报道了一例有癫痫发作的歌舞伎综合征青少年病例, 患者有特殊面容并伴有反复的癫痫发作, 基因检测结果提示 KMT2D 基因变异, 该患者变异位点为国际上首次报道, 拉莫三嗪对于该患者的癫痫发作有良好的治疗效果。基因检测技术不仅为癫痫疾病的诊断提供重要途径, 也为歌舞伎综合征与癫痫疾病之间的联系提供重要参考依据。对于原因不明的癫痫发作伴有特殊面容的患者, 可以考虑进一步完善癫痫相关基因检测, 或许能为原因不明的癫痫患者带来更精准的诊断及治疗。

参考文献

- [1] Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients [J]. *Am J Med Genet*, 1988, 31(3): 565-589.
- [2] Ng S, Bigham A, Buckingham K, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome [J]. 2010, 42(9): 790-793.
- [3] Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 119-124.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [5] Froimchuk E, Jang Y, Ge K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase KMT2D [J]. *Gene*, 2017, 627: 337-342.
- [6] Shpargel KB, Mangini CL, Xie G, et al. The KMT2D Kabuki syndrome histone methylase controls neural crest cell differentiation and facial morphology [J]. *Development*, 2020, 147(21): dev187997.
- [7] Cheon CK, Sohn YB, Ko JM, et al. Identification of KMT2D and KDM6A mutations by exome sequencing in Korean patients with Kabuki syndrome [J]. *JHumGenet*, 2014, 59(6): 321-325.
- [8] Kurahashi N, Miyake N, Mizuno S, et al. Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations [J]. *BrainDev*, 2017, 39(8): 672-677.
- [9] Shangguan H, Su C, Ouyang Q, et al. Kabuki syndrome: novel pathogenic variants, new phenotypes and review of literature [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 255.
- [10] Bekircan-Kurt CE, Şimşek-Kiper PÖ, Boduroğlu K, et al. A novel de novo mutation involving the MLL2 gene in a Kabuki syndrome patient presenting with seizures [J]. *Turk J Pediatr*, 2016, 58(1): 97-100.
- [11] Zhang HZ, Chen Q, Ji XN, et al. Two cases of Kabuki syndrome with epilepsy [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2019, 19(1): 102-105.
张含滋, 陈倩, 姬辛娜, 等. Kabuki 综合征伴癫痫 2 例报告 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(1): 102-105.
- [12] He N, Lin ZJ, Wang J, et al. Evaluating the pathogenic potential of genes with de novo variants in epileptic encephalopathies [J]. *Genet Med*, 2019, 21(1): 17-27.

(收稿日期: 2022-03-02)