

· 病例报告 ·

GLRA1 基因突变相关性过度惊吓反应症病例报道 1 例并文献复习

杨 道, 陈 静*, 郑 帆, 陆海英, 何 燕, 王晓雨, 刘先禹, 陶 伟, 张 筭

南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008

[关键词] 过度惊吓反应; 基因突变; GLRA1

[中图分类号] R729

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)08-1240-05

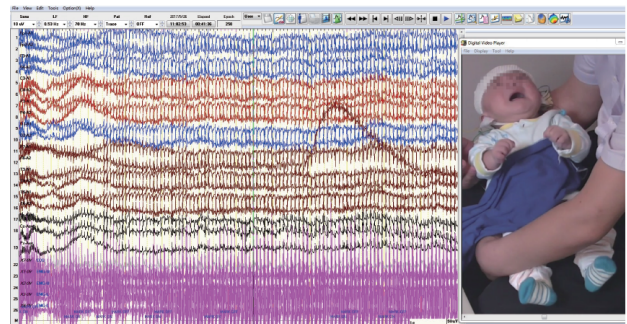
doi: 10.7655/NYDXBNS20190829

过度惊吓反应症(hyperreflexia)是一种常染色体遗传性疾病,以对不能预料的视觉、听觉或触觉刺激产生过度惊吓反应为主要特征。该病最早在1958年由Kirstein和Slifverskiold报道^[1],描述了1个家族中4个患者的临床表现与特征。研究者逐渐发现甘氨酸受体 $\alpha 1$ 亚基(GLRA1)、甘氨酸受体 β 亚基(GLRB)及甘氨酸转运蛋白2(SLC6A5)等基因突变在该病中的主导作用,近年来国内对该病的认识逐渐增强并有多篇病例报道^[2-6]。本病是一种可治疗的遗传性疾病,临床以氯硝西洋的疗效最佳^[7]。本文报道1例过度惊吓反应症新发患儿,阐述其临床表现、诊疗过程及分子遗传学特征,并进行文献复习,以提高对该病的认知,为临床诊断提供思路。

1 临床资料

患儿,男,1个月9d,2017年5月25日因“反复抽搐1月余”收住南京医科大学附属儿童医院神经内科病房。患儿出生后即有反复抽搐,表现为双上肢抖动,不伴面色青紫及口吐白沫,持续数秒及数十秒,多于声音或触碰刺激后出现。入院前当地医院予妥泰0.1 mg/kg 1 d 2次,病程34 d时加量至1.6 mg/kg 1 d 2次,发作无明显减轻,仍发作频繁,遂至本院就诊。既往史:母亲孕产史未见异常。体格检查:四

肢肌张力稍高,无腱反射改变,无锥体束受损表现。辅助检查:常规血液、生化及血尿代谢筛查未见异常;脑脊液检查未见中枢神经系统感染征象;出生后1 d外院头颅CT提示新生儿缺氧缺血性脑病、蛛网膜下腔出血;心脏彩超示房间隔缺损(2 mm);1个月复查头颅CT无异常,病程40 d时在我院行视频脑电图(video electroencephalogram, VEEG)监测到醒睡各期数次外界刺激(如关门声音、邻床孩子哭声、家长触碰等刺激)后过度惊吓反应(图1)。临床诊断“过度惊吓反应症”,予氯硝西洋口服治疗并渐加量至0.02 mg/kg 1 d 2次,患儿症状好转,发作较前明显减少。



声音刺激后脑电图及肌电图均表现为大量高波幅肌电伪差,持续约18 s。

图1 过度惊吓反应症患儿发作期脑电图及肌电图

住院期间为进一步明确患儿诊断,与家属签署同意书后,委托合作机构康旭医学检验所对患儿及其父母的血液标本进行基因测序,重点关注与过度惊吓反应症相关基因GLRA1、SLC6A5、GLRB。在

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”D类资助(2014-WSN-062)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenjing5640042@163.com

受检者 GLRA1 基因发现 c.277C>T(编码区第 277 号核苷酸由 C 变为 T)的杂合核苷酸变异,该变异导致第 93 号氨基酸由 Arg 变为 Trp(p.Arg93Trp),为错义变异;c.828delT(编码区第 828 号核苷酸 T 缺失)的杂合核苷酸变异,该变异导致从第 277 号氨基酸 Ala 开始的氨基酸合成发生改变,并在改变后的第 7 个氨基酸终止(p.Ala277HisfsTer7),为移码变异。上述变异均可能导致蛋白质功能受到影响。受检者上述变异分别遗传自其父母,其母携带 GLRA1 基因 c.828delT 突变,其父携带 GLRA1 基因 c.277C>T 突变。变异 c.828delT 的致病性尚未见文献报道;变异 c.277C>T 的致病性已有文献报道,与过度惊吓相关。上述变异均不属于多态性变化,在人群中发生的频率极低。GLRA1 基因是常染色体显性或隐性遗传性惊跳病 1 型(Hyperekplexia,hereditary 1,autosomaldominant or recessive)的致病基因,为常染色体显性或隐性遗传方式(AD/AR)。本患儿父母均携带致病基因,但表型正常,考虑此基因为常染色体隐性遗传,患儿的异常基因为两个位点,符合常染色体隐性遗传的复合杂合突变。

2 讨论

本文系统回顾与 GLRA1 基因突变有关的过度惊吓反应症病例。以“过度惊吓反应症”“GLRA1”为关键词在万方数据库及清华同方中文数据库进行文献搜索,共有 3 篇中文文献报道 5 例过度惊吓反应症患者,未见与 GLRA1 基因相关过度惊吓反应症病例。以“hyperekplexia AND GLRA1”及“startle disease”为关键词在 PubMed 进行搜索,共有 33 篇外文文献 171 例伴有 GLRA1 突变的过度惊吓反应症。合并本文报道确诊患儿,共 172 例 GLRA1 基因突变确诊病例进行临床特征,突变位点及预后总结。①临床表现:大部分患儿在出生后不久即出现过度惊吓反应(74.4%)和肌张力过高(76.0%),均可由不可预料的外界刺激(听觉、视觉、触觉)诱发,少数在幼儿期才表现出明显的惊吓反应。点鼻反射试验阳性是该病一个特征性表现^[8],其中 66 例患儿完善点鼻反射试验,轻触其鼻尖或上唇,绝大部分(96.9%)可诱发出面部肌肉收缩伴同时头后仰或肢体僵硬表现。此外,患儿还可合并有年长儿刺激后摔倒(42.4%)、婴儿期窒息(21.5%)、语言或运动发育迟缓(17.4%)等。部分患儿可伴有先天性发育异常,如腹部疝(23.2%),髋关节脱位(6.3%)。部分患儿(4.0%)四肢僵直及跌倒表现可延续至成年,甚至

形成宽基底步态。②辅助检查:大部分(87.7%)患儿脑电图及头颅影像学正常或仅存在与本病不相关的非特异性异常。本例患儿,生后即出现反复肢体抖动,病初疑诊为新生儿惊厥,口服抗癫痫药物托吡酯治疗无明显效果,2 个月后视频脑电图发现患儿每次全身肌肉紧张,节律性抽动均被外界突然刺激诱发,如关门声、邻床幼儿哭声甚至是家长的触摸,同期 EEG 除了夹杂大量肌电及运动伪差,无相关的发作图形。③基因检测:对所有病例患者进行基因检测,共发现 GLRA1 突变位点 20 余种,以第 299 位影响精氨酸残基突变最为常见(46.5%)。遗传方式主要为常染色体显性遗传(70%)和常染色体隐性遗传(30%),病例中还包括 6 例复合突变。本例患儿经基因检测证实为常染色体隐性遗传的复合杂合突变,两个位点分别来自父亲和母亲。④治疗及预后:治疗药物包括氯硝西泮、卡马西平、丙戊酸钠等,其中氯硝西泮作为该病的首选药物,其机制可能与增强 GABA 能神经元所介导的突触抑制有关。经治疗后所有患儿临床症状都有所缓解或减轻,少数跌倒及过度惊吓可延续至成年,或遗留不同程度的发育落后(17.4%),包括运动发育迟缓,语言发育落后,学习障碍等。1 例伴有刺激后跌倒的患者,随年龄增长发作频率减少,自诉饮酒后过度惊吓反应明显减轻,但无相应临床证据支持^[9]。本例患儿口服氯硝西泮片后症状明显缓解,随访半年无明显发作,偶有对外界突然强度较大的声音刺激后出现全身惊跳反应。

过度惊吓反应症是一种以常染色体显性或隐性遗传的神经系统疾病。其特点是出生后不久即对不能预知的刺激产生过度惊吓反应,随之伴有肌张力增高,四肢僵直等表现。临床上症状轻重不一,可分为 2 种类别,即主要形式和次要形式。主要形式患者多在新生儿期起病,表现为突发刺激后的广泛性全身肌肉僵直,并发肢体高频震颤,临床表现类似于强直阵挛癫痫发作,因此容易被误诊为围生期脑损伤。但过度惊吓反应症患者血液学、代谢筛查正常,头颅影像学及脑电图检查多为正常或仅有与该病无关的异常表现,且睡眠期间僵直状态可减轻或缓解。过度僵直导致患儿肢体保持垂直或水平姿势而不能进行任何活动,称为“僵婴综合征”^[10]。部分新生儿可因喉痉挛、呼吸衰竭而猝死^[11]。过度惊吓及全身僵直表现可在婴儿期逐渐减轻或消失,但突然刺激后的摔倒可延续至成年,患者受到惊吓或突然的刺激后出现全身僵直,在失去平衡的同时丧

失自主运动能力,无法控制肢体做出保护性姿势,常导致骨折及严重外伤。多项病例研究发现成年患者为了避免摔倒而呈宽基底步态方式行走^[7,10]。患者行走时双下肢僵直,步态增宽,但无共济失调,无锥体束受累表现,肌张力及腱反射可正常或轻度增高。严重的跌倒及过度惊吓常可遗留后遗症,出现运动、语言发育迟缓,学习障碍等。频繁发作的患儿也会因过度害怕摔倒不敢独立行走,需要他人搀扶或扶墙缓行,甚至产生难以克服的心理障碍,影响其社会功能。此外,患儿还可伴发腹部疝、先天性髋关节脱位、睡眠期肢体运动及入睡前肌阵挛等^[12-13]。

次要形式临床仅表现为对突发刺激的过度惊吓,不伴有肢体僵直。可于婴儿期、儿童期及青春期发病,但新生儿期无表现。主要形式与次要形式患者具有相同的惊吓反射传导通路,前者运动反应增加,机电爆发持续时间延长,潜伏期缩短;而次要形式患者惊跳反射潜伏期延长,H反射正常,符合无肢体僵直的临床表现^[14]。此外潜伏期延长可能提示次要形式的发作与精神因素的相关性^[15-16]。本例患儿新生儿期即起病,以刺激后典型惊跳反应为主要表现,考虑发作类型为次要形式,患儿病程中无过度僵直的临床特征描述,考虑为僵直并发肢体震颤,临床表现易误认为癫痫发作,而被临床医生所忽视。

过度惊吓反应症需要与僵人综合征、惊吓反射性癫痫、抽动障碍等鉴别。僵人综合征儿童发病少见,临床表现为进行性躯干及近侧肢体僵直伴阵发性痛性痉挛,特征性心电图可见持续性肌电活动,而过度惊吓反应症仅在刺激后出现短暂数秒机电爆发。惊吓反射性癫痫常见于症状性癫痫患者,易于突发声音刺激后出现过度惊吓,发作形式包括强直发作、阵挛发作、失神发作及局灶性发作,同期发作脑电图多表现为电压衰减,影像学多可见大脑结构病变。

近年来越来越多的学者开始关注本病,不断进行相关基因的病例报道。研究发现该病与GLRA1基因相关^[4],随后陆续报道了GLRB^[2]、SLC6A5^[3]、甘氨酸受体定位器gephyrin蛋白(GPHN)^[17]等基因与此病相关。甘氨酸受体是中枢神经系统一种重要的抑制性受体,在脊髓和脑中提供反馈性抑制,以调节肌张力,协调肢体运动^[18]。它是由3个 α 和2个 β 亚基组装而成的跨膜五聚体,当甘氨酸与突触后膜上的受体相结合,可引发氯离子通道开放,引起突触后超极化和突触抑制,从而抑制兴奋性神经信号的传导。因此甘氨酸受体属于配体门控氯离子

通道,受体上 α 或 β 亚基的突变可引起氯离子通道异常,导致突触抑制失效,从而表现为过度惊吓^[19]。有关GLRA1的报道最为常见(约80%),定位于染色体5q32-35,编码 $\alpha 1$ 受体亚基,临床报道突变位点多达20余种,最常见的是第271位影响精氨酸残基的突变^[11,20-21]。我国近年也有报道分析过度惊吓患者基因特点,中国确诊过度惊吓反应症患者共7例,6例为GLRA1基因突变,包括5例杂合突变及1例单基因位点突变;仅有1例确诊病例与GLRB基因突变相关^[22-23]。此外也发现了新的突变位点,如c.497G>C(p.Cys166Ser)^[5,24]等。基因突变导致的作用多样,包括 $\alpha 1$ 亚基缺失、复合体不能插入胞膜、通道门控受累、配体敏感性降低等。以上3种基因突变均可以常染色体显性或隐形方式遗传,常染色体显性多见。本例患儿基因检测发现在GLRA1上有2个基因位点的变异,其中变异c.277C>T的致病性已经有文献报道,与过度惊吓相关^[25],该隐性突变导致Gly敏感性降低,与受体结合激活的电流减少,影响通道活性;另一个c.828delT导致的移码变异至今尚未有文献报道。目前GLRB基因相关突变位点已报道超过18种^[26],有研究统计病例报道发现其中以M177R变异多见^[27]。此外GPHN,SLC6A5等基因突变也与本病有密切相关,但目前相关临床病例报道较少,且多为散发病例^[28]。在我们报道的病例中,主要对患儿GLRA、GLRB及SLC6A5基因进行测序,仅发现GLRA基因的突变位点,证实该患儿为常染色体隐性遗传的复合杂合突变。

对本病的治疗,其中氯硝西洋对过度惊吓有良好的疗效,为首选的治疗药物^[29]。氯硝西洋作用于中枢神经系统苯二氮卓类受体,加强 γ -氨基丁酸与GABA受体的结合,促进氯离子通道开放,细胞去极化,增强GABA能神经元所介导的突触抑制,从而降低神经元兴奋性。临床上也有其他抗癫痫药物治疗的病例,包括卡马西平、丙戊酸钠、苯巴比妥等,但治疗效果未能明确^[30-31]。本病例患儿病初首选托吡酯口服治疗,仍有反复发作,1个月后确诊该病后改用氯硝西洋,逐渐加量至0.02 mg/kg 1 d 2次,患儿惊吓反应明显减轻。此外,有研究发现若维持患儿头及四肢向躯干的动作(Vigevano动作)可缓解全身青紫患儿的症状^[32],可减轻全身僵硬对患儿的伤害。

过度惊吓反应症的预后较为良好,多数患儿惊吓反应及躯体僵直症状可随年龄增长而逐渐减轻甚至消失,少数可伴随惊吓后跌倒遗留至成年^[20]。研究表明GLRB基因突变的患者在临床表现上往往

较GLRA1变异患者更为严重,更易出现反复窒息、发育迟缓和学习障碍^[7,20,33-34]。这可能是 α 亚基和 β 亚基在共同参与哺乳动物甘氨酸突触的形成过程中, β 亚基更早表达的结果^[35]。而在GLRA1基因突变的患者中,以常染色体隐性遗传者临床表现更复杂,出现发育迟缓等后遗症的比例更大^[22]。本文报道单个病例为常染色体隐性复合杂合突变,该患儿发病年龄早,表现为复杂的难以纠正的反复抽搐,需警惕后续是否有发生呼吸暂停或发育延迟表现的可能性,目前该患儿随访半年,智力和运动发育正常。

由于该病为一类罕见的遗传性神经系统疾病,临床医生对其认识不足,早期全身僵直及肢张力增高易被误诊为癫痫、脑瘫、焦虑症或转换障碍等^[10]。临床诊断首先须鉴别是否为过度惊吓反应,若是则要进一步详细询问病史,同时注意查体是否有较多跌倒所致外伤和宽基底步态等。点鼻反射试验阳性是该病较特殊的表现,此时结合患儿新生儿期持续性躯体僵直,阳性家族史等,可考虑是否为遗传性过度惊吓反应症,完善基因检测筛查。GLRA1为最主要的筛查基因,此外GLRB、SLC6A5、GPHN也可作为后续筛查目标。

[参考文献]

- [1] Kirstein L, Silfverskiold BP. A family with emotionally precipitated drop seizures [J]. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 1958, 33(4):471-476
- [2] Chau A, Roitfarb M, Carabuena JM, et al. Anesthetic management of a parturient with hyperekplexia [J]. *A Case Rep*, 2015, 4(8):103-106
- [3] Carta E, Chung SK, James VM, et al. Mutations in the GlyT2 gene (SLC6A5) are a second major cause of startle disease [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(34):28975-28985
- [4] Vuilleumier PH, Fritsche R, Schliessbach J, et al. Mutations affecting glycinergic neurotransmission in hyperekplexia increase pain sensitivity [J]. *Brian*, 2017, doi: 10.1093/brain/awx289
- [5] Chan KK, Cherk SW, Lee HH, et al. Hyperekplexia: a Chinese adolescent with 2 novel mutations of the GLRA1 gene [J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(1):111-113
- [6] Thomas RH, Drew CJ, Wood SE, et al. Ethnicity can predict GLRA1 genotypes in hyperekplexia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(3):341-343
- [7] Chung SK, Bode A, Cushion TD, et al. GLRB is the third major gene of effect in hyperekplexia [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(5):927-940
- [8] Chandra SR, Vekhande C, Viswanathan LG, et al. Sporadic hyperekplexia plus syndrome [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2017, 12(1):36-39
- [9] Lee Y, Kim NY, Hong S, et al. Familial hyperekplexia, a potential cause of cautious gait: A new Korean case and a systematic review of phenotypes [J]. *J Mov Disord*, 2017, 10(1):53-58
- [10] Koning-Tijssen MA, Brouwer OF. Hyperekplexia in the first year of life [J]. *Mov Disord*, 2000, 15(6):1293-1296
- [11] Masri A, Chung SK, Rees MI. Hyperekplexia: Report on phenotype and genotype of 16 Jordanian patients [J]. *Brain Dev*, 2017, 39(4):306-311
- [12] Dreissen YE, Tijssen MA. The startle syndromes: physiology and treatment [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(7):3-11
- [13] Winczewska-Wiktor A, Badura-Stronka M, Monies-Nowicka A, et al. A de novo CTNNB1 nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: a case report [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1):35
- [14] Gulen Abanoz Y, Abanoz Y, Gunduz A, et al. Clinical and electrophysiological findings in two siblings with familial hyperekplexia [J]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2017, 54(1):90-91
- [15] Crone C, Nielsen J, Petersen N, et al. Patients with the major and minor form of hyperekplexia differ with regards to disinaptic reciprocal inhibition between ankle flexor and extensor muscles [J]. *Exp Brain Res*, 2001, 140(2):190-197
- [16] Deckert J, Weber H, Villmann C, et al. GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10):1431-1439
- [17] Dejanovic B, Djemie T, Grunewald N, et al. Simultaneous impairment of neuronal and metabolic function of mutated gephyrin in a patient with epileptic encephalopathy [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(12):1580-1594
- [18] Balint B, Vincent A, Meinck HM, et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology [J]. *Brian*, 2017, doi: 10.1093/brain/awx189
- [19] Schaefer N, Berger A, van Brederode J, et al. Disruption of a structurally important extracellular element in the glycine receptor leads to decreased synaptic integration and signaling resulting in severe startle disease [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(33):7948-7961
- [20] Horvath E, Farkas K, Herczegfalvi A, et al. Identification of a novel missense GLRA1 gene mutation in hyperekplexia: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8:233
- [21] Hmami F, Wood SE, Chaouki S, et al. Neonatal hyperekplexia with homozygous p.R392H mutation in GLRA1 [J].

- Epileptic Disord, 2014, 16(3):354-357
- [22] Zhiliang Y, Guilian S, Fang Y, et al. A novel compound mutation in GLRA1 cause hyperekplexia in a Chinese boy - a case report and review of the literature[J]. BMC Medical Genetics, 2017, 18(110). doi: 10.1186/s12881-017-0476-6
- [23] Huang Z, Lian Y, Xu H, et al. Weird laughing in hyperekplexia: A new phenotype associated with a novel mutation in the GLRA1 gene?[J]. Seizure, 2018, 58(1):6-8
- [24] Zhang Y, Bode A, Nguyen B, et al. Investigating the mechanism by which gain-of-function mutations to the $\alpha 1$ glycine receptor cause hyperekplexia [J]. J Biol Chem, 2016, 291(29):15332-15341
- [25] Chung SK, Vanbellinthen JF, Mullins JG, et al. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive GLRA1 mutations in hyperekplexia[J]. J Neurosci, 2010, 30(28):9612-9620
- [26] Bode A, Lynch JW. The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function [J]. Mol Brain, 2014, 7(1):2
- [27] 李慧, 杨志仙, 薛姣, 等. 过度惊吓反应症1例的临床及分子遗传学分析并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(2):120-124
- [28] Lynch JW, Zhang Y, Talwar S, et al. Glycine receptor drug discovery[J]. Adv Pharmacol, 2017, 79:225-253
- [29] Ronne MS, Nielsen PB, Mogensen CB. Stiff baby syndrome is a rare cause of neonatal hypertonicity [J]. Ugeskr Laeger, 2014, 178(9A):893
- [30] McAbee GN. Clobazam-clonazepam combination effective for stimulus-induced falling in hyperekplexia [J]. J Child Neurol, 2015, 30(1):91-92
- [31] Aliyu I, Ibrahim Z. An unusual startling [J]. Indian J Psychol Med, 2015, 37(4):460-461
- [32] Vigeveno F, Di Capua M, Dalla Bernardina B. Startle disease: an avoidable cause of sudden infant death [J]. Lancet, 1989, 8631(1):216
- [33] Mine J, Taketani T, Yoshida K, et al. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia [J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(4):372-377
- [34] Lee CG, Kwon MJ, Yu HJ, et al. Clinical features and genetic analysis of children with hyperekplexia in Korea [J]. J Child Neurol, 2014, 28(1):90-94
- [35] Ganser LR, Yan Q, James VM, et al. Distinct phenotypes in zebrafish models of human startle disease [J]. Neurobiol Dis, 2013, 60:139-151
- [收稿日期] 2018-09-03

(上接第1150页)

- [20] Kasuyama K, Tomofuji T, Ekuni D, et al. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model [J]. J Clin Periodontol, 2011, 38(12):1085-1090
- [21] Saita M, Kaneko J, Sato T, et al. Novel antioxidative nanotherapeutics in a rat periodontitis model: Reactive oxygen species scavenging by redox injectable gel suppresses alveolar bone resorption [J]. Biomaterials, 2016, 76:292-301
- [22] Ha H, Kwak HB, Lee SW, et al. Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts [J]. Exp Cell Res, 2004, 301(2):119-127
- [23] Mody N, Parhami F, Sarafian TA, et al. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 31(4):509-519
- [24] Nakanishi A, Hie M, Iitsuka N, et al. A crucial role for reactive oxygen species in macrophage colony-stimulating factor-induced RANK expression in osteoclastic differentiation [J]. Int J Mol Med, 2013, 31(4):874-880
- [25] 张馨艺, 李萌, 隋秉东, 等. 氧化应激及抗氧化防御系统在慢性牙周炎中的作用 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(1):52-56
- [收稿日期] 2018-12-23