

· 病例报告 ·

# 以癫痫为主要表现的少见KMT2D突变导致Kabuki综合征1例

陈 静\*,刘先禹,郑 帆,杨 道,曹子璇,王晓雨

南京医科大学附属儿童医院神经内科,江苏 南京 210008

[关键词] Kabuki综合征;癫痫;KMT2D基因突变;脑电图放电模式;长期随访

[中图分类号] R729

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)01-154-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20210129

歌舞伎综合征(kabuki syndrome, Kabuki 综合征, OMIM#147920 和 OMIM#300867)最早由日本学者 Nikaya<sup>[1-2]</sup>于1981年报道,因特殊面容如同日本歌舞伎样而得名。Kabuki综合征是由赖氨酸甲基转移酶2D[lysine(K)-specific methyltransferase 2D, KMT2D]基因(300128)或赖氨酸去甲基酶6A(lysine demethylase 6A, KDM6A)基因(602113)突变导致。临床表现为多系统先天性异常,如小头、睑裂长、睑外翻、小眼球、弓状眉、扁平鼻、大耳、唇腭裂等;并有骨骼异常、关节过伸、脊柱侧弯、短指趾等畸形。Kabuki综合征常累及中枢神经系统,93%表现为不同程度精神运动发育落后<sup>[3]</sup>及癫痫发作等。国内外学者报道Kabuki综合征癫痫发作发生率在30%~40%<sup>[4]</sup>,发作类型多为局灶性发作,脑电图间期放电为局灶性放电,抗癫痫药物治疗效果较好,但其长期预后及脑电图放电模式的研究相对较少。本文报道1例少见KMT2D突变位点导致Kabuki综合征的12岁中国女孩,对其癫痫发作和脑电图放电模式进行3年随访,并将国内外发表的相关文献进行复习,总结其癫痫发作和脑电图放电模式的特点。

## 1 病例资料

患儿,女,12岁3个月,“反复抽搐4年”。2015年1月(7岁3个月)患儿第1次抽搐发作,睡眠中出现,患儿双眼凝视、意识丧失、手脚发软、伴有呕吐,持续4~5 min后自行缓解,醒后如常,完善视频脑电

图正常,未予治疗;其后2年余间(至2017年5月)共发作3次,伴或不伴发热,发作形式同前,每次发作均伴有呕吐,持续数分钟后能自行缓解;2017年5月视频脑电图异常(醒睡各期大量双侧额极中波幅尖慢波发放),期间(2016年6月29日)行头颅MRI检查,结果提示右侧大脑脚长T2信号影,诊断癫痫。2017年5月起开始口服奥卡西平(OXC),发作次数未见减少,程度较前减轻,持续时间较前缩短;2018年1年内发作4次,每次发作后予调整药物剂量,至2018年7月9日OXC已加量至早晚各450 mg(35 mg/kg×26 kg);2019年1月6日发热抽搐1次,2019年2月18日OXC再次加量至早晚各525 mg(34 mg/kg×31 kg);2019年3月21日凌晨出现1次发作,3月25日添加LEV,按序逐渐加量至500 mg每天2次,添加左乙拉西坦(LEV)后发作无减轻;2019年5月13日添加拉考沙胺(LCM)早晚各75 mg,同时OXC减量至450 mg每天2次,期间LEV逐渐减停,口服LCM和OXC两种药控制发作6个月,至11月17日再次发热抽搐1次,LCM逐渐加量至100 mg每天2次(5.7 mg/kg),控制发作至今4个月,目前口服2种药物OXC早晚各450 mg(25.7 mg/kg)、LCM早晚各100 mg(5.7 mg/kg)。

患儿系G1P1,足月顺产,出生时误吸羊水窒息史,智力运动发育落后,进步缓慢,不倒退;既往无中枢神经系统感染病史,经常呕吐,7岁时查出马蹄肾,按时预防接种;家族中无癫痫或智力障碍。体格检查:身高137 cm,体重32 kg,意识清楚,与人交流无障碍,特殊面容,睑裂长,弓状眉,下眼睑外翻,眉外侧1/3稀疏,鼻子扁平,高腭弓,无腭裂,两耳突出,心肺腹无异常,脊柱无畸形,第5手指第3节短

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”D类资助项目(2014-WSN-062)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:dr.chenj@njmu.edu.cn

小,神经系统查体无异常(图1)。



图1 特殊面容(A)及手指第5指短小(B)

实验室检查:血常规、肝肾功能、血脂分析、血清酶谱、血清微量元素未见明显异常,血氨、血乳酸、血气分析无明显异常。心脏彩超无异常、腹部彩超提示马蹄肾。心电图、心脏彩超、胸部X线摄片无异常。头颅核磁提示左侧颞极多发小片状稍长T2信号影。染色体核型分析:46,XX正常女性。

患儿及父母至上海交通大学医院附属新华医院各抽血2 mL进行医学全外显子检测,结果显示KMT2D基因的1个杂合突变,其遗传模式为常染色体显性遗传。人类基因突变数据库(human gene mutation database, HGMD)定义为致病突变:c.6109G>C(编码区第6109位核苷酸由鸟嘌呤变异为胞嘧啶),导致氨基酸改变p.ASP2037His(第2037位氨基酸由天冬氨酸变异为组氨酸),为错义突变,改变了氨基酸的极性。对患儿的父母KMT2D基因相应序列进行Sanger测序验证,未检测到与患儿相同的变异。因此推测患儿为新发变异(*de novo*),但不除外父母样本生殖细胞嵌合可能。因其为杂合错义突变,我们采用Polyphen和SIFT软件对其蛋白功能表达进行预测,提示该位点突变改变蛋白结构,影响其生物功能,认为该基因位点突变是有害的。

本例患儿3年内多次行2 h视频脑电图(VEEG)检查,对其脑电图进行详细分析,早期脑电图(EEG)背景正常,额区不典型异常放电,随着时间推移,发作间期痫样放电波形刻板,为额区局灶性高波幅双相棘慢复合波,双侧同步或左右游走性发放,慢波睡眠期放电增多但无明显扩散,背景活动未见明显异常。

## 2 讨论

Kabuki综合征是一种罕见病,最初由日本学者报道其发病率为1/32 000,后随着对该病认识的深入,各国陆续有病例报道,不同种族发生率与日本

相似。该病临床表现复杂多样,以特殊面容、皮肤纹理异常、骨骼发育异常及智力落后等为主要表现,伴有多系统异常。1988年Niikawa等<sup>[2]</sup>通过对62例患者(其中58例为日本人)的研究提出了该病的5种典型临床表现:①所有病例均具有特殊面容,包括下眼睑外侧三分之一轻度外翻,弓状眉伴外侧三分之一眉毛稀疏,睑裂细长,鼻扁平,耳大而突出等;②皮纹异常(93%),包括皮纹多皱褶,手部尺侧箕型纹增多,胎儿指垫,第4、5指单一横纹,通贯掌,指纹三角的c或d缺失等;③骨骼畸形(92%),包括脊柱异常(矢状椎骨裂、蝶状椎骨、椎间盘狭窄和/或脊柱侧凸),第5手指短、内弯或第5指中节骨短缩,第4和/或第5掌骨短缩等;④轻至中度智力障碍(92%);⑤身材矮小(83%)。其他常见的临床表现为各个系统异常,如肌张力低下、癫痫发作、喂养困难、免疫功能紊乱所致反复感染、听力损害和/或内耳畸形、先天性心脏缺损、泌尿生殖系统畸形、唇裂<sup>[5]</sup>和/或腭裂、牙齿畸形、上睑下垂和斜视<sup>[6]</sup>等眼动力异常、生长激素缺乏、女性性早熟等。本文报道的12岁女孩,具有特殊面容、轻度智力障碍、手指畸形、高腭弓、身材矮小、癫痫发作、马蹄肾多系统的临床表现,但表现均较轻,直至7岁出现反复癫痫发作方来就诊。

Kabuki综合征常合并癫痫,2017年日本学者报道14例中5例伴癫痫发作(36%)<sup>[4]</sup>,与我国Kabuki综合征患儿合并癫痫的发病率(37%)相当。癫痫起病年龄6个月~6岁,平均3.6岁,发作频率在起病初期较高,后随年龄增长逐渐减少,至青春期前后消失,癫痫持续时间3~15年,平均9.5年。发作类型可有多种,多数为局灶运动性发作,表现头眼向一侧偏转,也可为其他发作类型,如肌阵挛发作及癫痫持续状态<sup>[4]</sup>;偶有伴发癫痫性痉挛<sup>[7]</sup>、肌阵挛、失张力、肌阵挛-失张力或不典型失神发作等,其脑电图异常放电特征与发作类型相对应。

本例患儿以癫痫发作为主诉就诊,发作类型为局灶性发作,针对发作类型抗癫痫药物治疗3年仍间断发作,逐渐调整抗癫痫药物至今,目前3种药物联合,添加第3种药(拉考沙胺)后随访至今6个月无发作,还需密切随访观察,定期监测其临床发作和脑电图。国内外文献提示多数情况下癫痫发作控制良好,甚至完全消失<sup>[8]</sup>,而本例患儿控制困难,是否与疗程有关,尚不明确,因仅有1例无法总结,继续密切随访观察,希望能收集更多病例进行分析。

关于Kabuki综合征合并癫痫脑电图放电模式

方面的研究相对较少。2004年有学者对3例患者的脑电图分析研究<sup>[9]</sup>,发现睡眠期EEG间期异常放电局限在颞、枕区双相棘波和多棘波,认为颞枕区异常放电为Kabuki综合征的特征性脑电图;后来有学者提出不同观点,认为Kabuki综合征患者的脑电图异常放电并不局限于后头部<sup>[10]</sup>。随着对Kabuki综合征认识的增加,Kabuki综合征的病例报道越来越多,目前观点以意大利学者Lodi等<sup>[11]</sup>为代表,作者对10例非日本人Kabuki综合征患者的脑电图分析后提出Kabuki综合征存在特殊的电临床模式,即发作间期痫样放电位于额-中央区,双相尖波或棘波孤立或反复发放,后常伴随中高波幅慢波,间期异常放电部位与神经影像学异常部位无明确相关性。本例患儿3年内多次2h VEEG检查,早期EEG背景正常或轻度非特异性异常,随着时间推移,发作间期癫痫样放电特征为额区局灶性高波幅双相棘慢复合波,双侧同步或左右游走性发放,慢波睡眠期放电增多但无明显扩散,背景活动未见明显异常,放电形态特点刻板。我国学者报告中国Kabuki综合征病例伴癫痫发作共10例,其中3例局灶性发作患者,其脑电图放电部位均为额区,头颅影像学无明显相关病灶,其放电模式与国外多数文献报道类似。通过国内外的文献复习显示Kabuki综合征的脑电图放电模式有一定的特点,额区双相尖慢波、棘慢波脑电图放电模式是否能够作为Kabuki综合征伴癫痫的特征性神经电生理表现,尚需大样本的研究。

基因诊断在Kabuki综合征确诊中起着关键作用。本例患儿为KMT2D基因杂合突变,通过SIFT、PolyPhen2两个不同软件进行蛋白功能预测患儿的错义突变影响蛋白功能,认为是致病性突变位点。

本病治疗以对症治疗和预防继发性并发症为主,如特殊教育、康复训练、抗癫痫药物治疗等,定期监测身高、体重、头围、听力、视力及内分泌系统相关指标等<sup>[12]</sup>,注重其免疫功能,防止反复呼吸道感染。

总之,Kabuki综合征是一种可累及多系统的疾病,临床表现复杂,首诊原因多变,很多医生对该病缺乏足够的认识,容易以偏概全,造成漏诊和延误诊断,本例患儿是以反复癫痫发作为首发症状,面部畸形不典型,智力运动发育轻度落后,病初我们更多关注癫痫发作的控制,且家长对基因检测的排

斥心理,导致了诊断的延迟。总结经验,虽然该病最突出特征为其面容特殊,但早期一些临床特征并不明显,仅凭临床表现诊断困难,如果能早期借助基因诊断,做到早期诊断、早期治疗,能最大程度减轻患者及其家庭的经济和精神负担,同时对其家庭进行正确的遗传咨询和指导,真正达到优生优育的目的。

#### [参考文献]

- [1] NIIKAWA N, MATSUURA N, FUKUSHIMA Y, et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency[J]. *J Pediatr*, 1981, 99(4):565-569
- [2] 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
- [3] WESSELS M W, BROOKS A S, HOOGEBOOM J, et al. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients[J]. *Clin Dysmorphol*, 2002, 11(2):95-102
- [4] KURAHASHI N, MIYAKE N, MIZUNO S, et al. Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations [J]. *Brain Dev*, 2017, 39(8):672-677
- [5] PAIK J M, LIM S Y. Kabuki syndrome with cleft palate [J]. *Arch Plast Surg*, 2016, 43(5):474-476
- [6] DEL CERRO I, MERINO P, GÓMEZ D P, et al. Changes in ocular motility in Kabuki syndrome [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2020, 95(1):38-41
- [7] ITO H, MORI K, INOUE N, et al. A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome [J]. *Brain Dev*, 2007, 29(6):380-382
- [8] OGAWA A, YASUMOTO S, TOMODA Y, et al. Favorable seizure outcome in Kabuki make-up syndrome associated with epilepsy [J]. *J Child Neurol*, 2003, 18(8):549-551
- [9] OKSANEN V E, ARVIO M A, PEIPPO M M, et al. Temporo-occipital spikes: a typical EEG finding in Kabuki syndrome [J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 30(1):67-70
- [10] GENNARO G D, SEBASTIANO F, QUARATO P P, et al. Temporo-occipital spikes: are they so typical for Kabuki syndrome? [J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 31(5):379
- [11] LODI M, CHIFARI R, PARAZZINI C, et al. Seizures and EEG pattern in Kabuki syndrome [J]. *Brain Dev*, 2010, 32(10):829-834
- [12] BÖGERSHAUSEN N, WOLLNIK B. Unmasking Kabuki syndrome [J]. *Clin Genet*, 2013, 83(3):201-211

[收稿日期] 2020-03-04