

Neurofibromatosis Type I with Infantile Spasm as Initial Symptom: A Case Report and Literature Review

Qing Li, Yuqin Zhang

Department of Neurology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin
Email: zhangyuqin0809@sina.com

Received: Jul. 11th, 2019; accepted: Jul. 30th, 2019; published: Aug. 6th, 2019

Abstract

Neurofibromatosis type I is an autosomal dominant genetic disease, which is rare in clinical reports with infantile spasm as the initial symptom, and most of them are assisted by gene detection in clinical diagnosis, but the effect of conventional antiepileptic drugs is not obvious. After using vigabatrin, the spasm disappeared and the prognosis was better.

Keywords

Neurofibromatosis Type I, Infantile Spasms, Gene Mutation

以婴儿痉挛为首发症状的 I 型神经纤维瘤病 1 例并文献复习

李 青, 张玉琴

天津市儿童医院神经内科, 天津
Email: zhangyuqin0809@sina.com

收稿日期: 2019年7月11日; 录用日期: 2019年7月30日; 发布日期: 2019年8月6日

摘 要

I型神经纤维瘤病是一种常染色体显性遗传病, 发病时以婴儿痉挛为首发症状的临床报道罕见, 多通过基因检测辅助临床诊断, 本病例常规抗癫痫药物治疗效果不明显, 改用氨己烯酸后痉挛消失, 预后发育状况均较好。

文章引用: 李青, 张玉琴. 以婴儿痉挛为首发症状的 I 型神经纤维瘤病 1 例并文献复习[J]. 亚洲儿科病例研究, 2019, 7(3): 21-25. DOI: 10.12677/acrp.2019.73004

关键词

I型神经纤维瘤病, 婴儿痉挛, 基因突变

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

I型神经纤维瘤病(Neurofibromatosis I, NF1)是一种常染色体显性遗传病, 发病率约为 1/3000, 发病与基因的缺失有关。婴儿痉挛(Infantile spasms, IS)是发生于婴儿期的年龄依赖性难治性癫痫性脑病。以婴儿痉挛为首发症状的 I 型神经纤维瘤病国内尚未发现报道, 为加深对其认识, 早发现, 早诊断, 早治疗, 现报道如下。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

患儿, 男, 出生于 2017 年 5 月, 就诊时 7 月龄, 因间断抽搐 40 天入院, 抽搐表现为点头、双上肢上举外展, 每次持续 1 秒, 成串发作, 5~10 余下/串, 2~3 串/日, 每日均有发作, 睡醒后易出现, 抽搐后无肢体活动障碍, 抽搐间期吃奶、活动如常; 否认既往抽搐史, 精神运动发育适龄, 否认抽搐家族史及神经皮肤综合征家族史。父母均体健、非近亲结婚。

2.2. 查体与其他检查

发育适龄, 营养中等, 躯干、四肢可见 10 余块大小不等椭圆形或不规则的牛奶咖啡斑(见图 1), 直径大于 5 mm 者多于 6 处, 最大 5 cm × 2 cm; 心肺腹神经系统查体未见异常。入院后行血常规、尿常规、便常规均正常, 电解质、血糖、血气分析均正常, 肝肾功能、心肌酶正常, 血代谢病筛查、尿代谢病筛查无异常表现。



Figure 1. Coffee spot on trunk of a child

图 1. 患儿躯干部咖啡斑

视频脑电图示异常婴儿脑电图, 背景慢活动, 全导尖-慢、棘-慢波, 呈阵发性发放。发作期发作 2 次, 表现为点头、双上肢外展, 发作 1~3 下, 同期脑电图见全导电压下降伴不规则快波活动, 夹杂少量尖慢、棘慢波(痉挛发作)。头 MRI 未见明显异常。心脏、肾脏超声未见异常。X 线检查示右侧胫腓骨骨质未见异常。虹膜检查未见 Lisch 结节。外周血基因检查提示 NF1 基因外显子 46, c.6791dupA 移码突变(见图 2)。

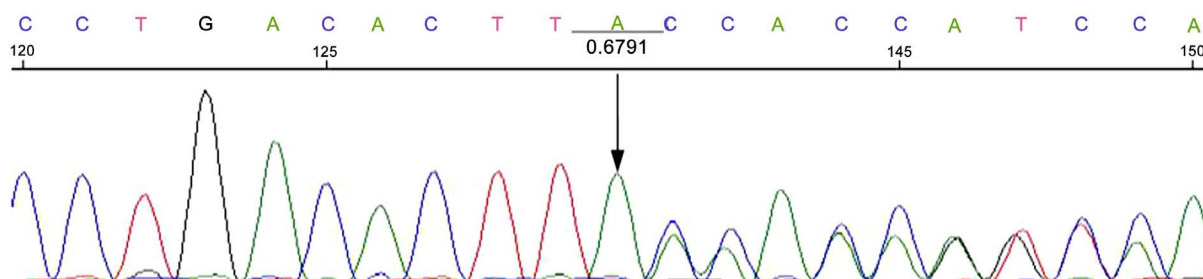


Figure 2. NF1 gene mutation 46, C. 6791dupA (insertion A change at arrow)

图 2. 患儿 NF1 基因突变部位 46, c.6791dupA (箭头处示插入 A 改变)

2.3. 诊断与治疗

依据躯干、四肢可见 10 余块大小不等椭圆形或不规则的牛奶咖啡斑, 直径大于 5 mm 者多于 6 处, 结合 NF1 基因外显子 46, c.6791dupA 移码突变诊断为神经纤维瘤病 I 型; 患儿 7 月龄, 抽搐表现为成串的痉挛发作, 视频脑电图提示背景慢活动, 全导尖-慢、棘-慢波, 呈阵发性发放; 发作同期脑电图见全导电压下降伴不规则快波活动, 夹杂少量尖慢、棘慢波, 诊断为婴儿痉挛。治疗时初用口服托吡酯 1.3 mg/(Kg.d), 逐渐加量至 6 mg/(Kg.d), 痉挛发作无减轻; 后加用氨己烯酸 25 mg/(Kg.d) 口服后痉挛发作消失, 后逐渐加量至 50 mg/(Kg.d), 未再出现痉挛发作; 出院后 6 个月随访通过 GESELL 量表评估精神、运动发育均大致正常, 视力无明显变化。

3. 讨论

神经纤维瘤病 I 型(neurofibromatosis I, NF1)为常染色体显性遗传病, 可导致皮肤、神经系统、骨骼、眼部等出现一系列临床症状。NF1 发病率约为 1/3000, 突变基因位于 17q11.2, 长度约为 350 kb, 包括 60 个外显子[1]。其编码的神经纤维瘤蛋白含 2828 个氨基酸。神经纤维瘤蛋白是一种胞浆蛋白, 编码肿瘤抑制因子。该蛋白可通过刺激 GTP 向 GDP 转化, 而抑制 Ras 通路调控细胞增殖。抑制 Ras 活性可以激活几个重要的下游信号递质, 包括哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白。此外, 该蛋白可调控 cAMP 的水平, 从而抑制细胞增殖。当该蛋白缺陷时, Ras 通路持续激活, 导致细胞增殖进而形成肿瘤。以上通路被认为是 I 型神经纤维瘤病的发病机制[2]。NF1 致病基因自然突变率高, 近 50% 的患者发病是由于新突变致神经外胚叶异常引起, 所以临床表现多种多样, 不同个体呈现不同疾病表型。美国国立卫生所 1997 年提出 NF1 的统一诊断标准, 至少具备以下 2 种或 2 种以上的临床表现即可诊断: ① 6 个及以下的皮肤咖啡斑, 直径在青春期前>5 mm, 青春期后>15 mm; ② 2 个及以上的任何类型的神经纤维瘤或 1 个丛状神经纤维瘤; ③ 腋窝或腹股沟雀斑; ④ 视神经胶质瘤或其他脑实质胶质瘤; ⑤ 2 个及以上虹膜错构瘤(Lisch 结节); ⑥ 特征性的骨性改变, 包括碟骨发育不良, 假关节或长骨骨皮质变薄; ⑦ 直系一级亲属中有 NF1 型家族史。此病呈进行性发展过程, 婴儿、儿童期临床症状轻, 随着年龄发展, 可出现其他临床症状[3]。本文中患儿因年龄小, 除典型的皮肤咖啡斑外, 无其他典型临床表现, 此时应用基因检测, 发现外显子 46, c.6791dupA 移码突变, 早期确诊 NF1, 国外有确诊报道[4]。

婴儿痉挛是发生于婴儿期的年龄依赖性难治性癫痫性脑病, 表现为痉挛发作、脑电图高峰失律、精神运动发育迟滞或倒退。NF1 神经系统受累可表现为癫痫发作, 合并率为 4%~6% [5]。癫痫的表现类型多为全身性发作、部分性发作, 国内尚无 NF1 伴 IS 的报道, IS 更多的报道发生于结节性硬化(Tuberous sclerosis complex, TSC)患者, TSC 合并 IS 发病率为 10%~15%。国外学者 Mar 通过回顾性研究 16 年的 NF1 伴 IS 病例, 统计其发病率为 0.76%, 得出结论 NF1 基因突变类型及位点与 NF1 伴 IS 表型的关系不明确[6]。相关学者研究发现婴儿痉挛的发病风险随母亲孕期应激程度的升高而增加[7]。

IS 对传统的抗癫痫药物疗效差, 既往促肾上腺皮质激素为治疗 IS 的一线药物; 氨己烯酸起效迅速, 耐受性好, 逐渐成为治疗 IS 的一线药物, 但国内对此药了解较少[8]。20 世纪 90 年代欧洲开始将氨己烯酸应用于 IS 临床治疗; 美国于 2009 年批准应用于治疗 1 个月至 2 岁的 IS 患者。氨己烯酸为 γ -GABA 类类似物, 特异性结合氨基转移酶产生抑制作用, 使脑内 GABA 浓度升高, 达到抗癫痫作用[9]。由于 GABA_A 受体能调控氯离子进入细胞内, 故被选为许多抗癫痫药物的控制靶位[10]。聂宏光等利用遗传性自发性癫痫大鼠模型(SER)研究发现氨己烯酸对 SER 癫痫发作具有明显的控制, 其抑制作用是通过 GABA_A 受体发挥作用的[11]。氨己烯酸最值得关注的不良反应为不可逆性的向心性视野缺损, 甚至严重残疾, 可能与用药时间长或用药剂量大相关, 在治疗期间需定期眼科随诊。Gaily 等研究发现婴幼儿期使用氨己烯酸, 至学龄期视野缺损发生率为 6% [12]; Taghdiri 等研究发现视野缺损发生率为 4.5% [13]。也有学者认为氨己烯酸导致的视野缺损与 IS 导致的认知障碍无可比性, 积极治疗 IS 对患儿的生长发育与稳定病情极其重要[14] [15]。

本病例中患儿以 IS 为首发症状, 皮肤表现典型, 年龄尚小, 各脏器损害尚未出现, 早期通过基因诊断确诊 NF1, 目前国内尚无此类报道。本病例基因检查提示外显子 46, c.6791dupA 移码突变, 为此类疾病基因诊断提供一定参考。另外本患儿对常规的抗癫痫药物治疗效果不明显, 加用氨己烯酸后特别敏感, 痉挛发作消失, 对该疾病的治疗有一定的学习借鉴作用。此外, 本研究尚存在缺少大样本病例数据的不足, 可通过多中心、多样本协同研究可进一步提高对本病的诊治。

参考文献

- [1] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1906-1907.
- [2] 刘妍, 袁裕衡, 马明圣, 等. NF1 基因突变致 1 型神经纤维瘤病 8 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(11): 819-824.
- [3] 邓骥, 余霞辉, 王学珍, 等. 儿童 I 型神经纤维瘤病 1 例及家系分析[J]. 西南医科大学学报, 2014, 37(1): 120-121.
- [4] Upadhyaya, M., Osborn, M., Maynard, J. and Harper, P. (1996) Characterization of Six Mutations in Exon 37 of Neurofibromatosis Type 1 Gene. *American Journal of Medical Genetics*, **67**, 421-423. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960726\)67:4<421::AID-AJMG20>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960726)67:4<421::AID-AJMG20>3.0.CO;2-K)
- [5] Hsieh, H.Y., Fung, H.C., Wang, C.J., Chin, S.-C. and Wu, T. (2011) Epileptic Seizures in Neurofibromatosis Type 1 Are Related to Intracranial Tumors but Not to Neurofibromatosis Bright Objects. *Seizure*, **20**, 606-611. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.04.016>
- [6] Ruggieri, M., Iannetti, P., Clementi, M., et al. (2009) Neurofibromatosis Type 1 and Infantile Spasms. *Child's Nervous System*, **25**, 211-216. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0706-5>
- [7] Shang, N.X., Zou, L.P., Zhao, J.B., Zhang, F. and Li, H. (2010) Association between Prenatal Stress and Infantile Spasms: A Case-Control Study in China. *Pediatric Neurology*, **42**, 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.09.003>
- [8] Pellock, I.M., Hrachovy, R., Shinnar, S., et al. (2010) Infantile Spasms: A U.S. Consensus Report. *Epilepsia*, **51**, 2175-2189. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x>
- [9] 张新颜, 张帅, 邓欣, 等. 氨己烯酸在结节性硬化症并婴儿痉挛症患儿中的治疗效果分析[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(4): 75-79.
- [10] Yan, M. and Dai, T.J. (2004) The Relationship between the Analgesic and Hypnotic Effects of Volatile Anesthetic and

GABA_A Receptor. *Chinese Pharmacological Bulletin*, **20**, 521-523.

- [11] 聂宏光, 蔡际群, 姚维范. 氨基烯酸对自发性癫痫大鼠小发作和大发作的作用[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(5): 597-600.
- [12] Gaily, E., Jonsson, H. and Lappi, M. (2009) Visual Fields at School-Age in Children Treated with Vigabatrin in infancy. *Epilepsia*, **50**, 206-216. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01961.x>
- [13] Taghdiri, M.M., Ashrafi, M.R., Bakhshandeh-Bali, M.K., et al. (2013) Clinical Trial of Vigabatrin as Adjunctive Therapy in Children with Refractory Epilepsy. *Iranian Journal of Pediatrics*, **23**, 653-658.
- [14] Jozwiak, S., Kotulska, K., Domanska-Pakiela, D., et al. (2011) Antiepileptic Treatment before the Onset of Seizures Reduces Epilepsy Severity and Risk of Mental Retardation in Infants with Tuberous Sclerosis Complex. *European Journal of Paediatric Neurology*, **15**, 424-431. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.03.010>
- [15] Domanska Pakiela, D., Kaczorowaka, M., Jukiewicz, E., et al. (2014) EEG Abnormalities Preceding the Epilepsy Onset in Tuberous Sclerosis Complex—A Prospective Study of 5 Patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, **18**, 458-468. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.12.006>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2328-045X, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acrp@hanspub.org