

· 病例报告 ·

Kabuki 综合征伴癫痫 2 例报告

张含滋 陈倩 姬辛娜 毛莹莹 冯硕 张建昭 吕凌云 许克铭

100020 北京,首都儿科研究所附属儿童医院神经内科

通信作者:吕凌云, Email: lvly2009@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.023

【关键词】 Kabuki 综合征; 癫痫

基金项目: 2016年首都卫生发展科研专项项目(2016-2-2103); 北京市科技计划课题(Z171100000417020)

Two cases of Kabuki syndrome with epilepsy Zhang Hanzi, Chen Qian, Ji Xinna, Mao Yingying, Feng Shuo, Zhang Jianzhao, Lyu Lingyun, Xu Keming
Department of Pediatric Neurology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China
Corresponding author: Lyu Lingyun, Email: lvly2009@163.com

【Key words】 Kabuki syndrome; Epilepsy

Fund programs: Capital Health Research and Development Special Fund (2016-2-2103); Beijing Municipal Science & Technology Planning Project (Z171100000417020)

Kabuki 综合征(Kabuki syndrome, KS), 又称歌舞伎面综合征、Niikawa-Kuroki 综合征, 是一组以特殊面容、骨骼发育及皮肤纹理异常、智力低下为主要表现的征候群, 多伴有内分泌、免疫功能异常^[1-3]。本综合征由日本学者 Niikawa^[4] 和 Kuroki^[5] 于 1981 年首先报道, 因患者外貌特征与日本歌舞伎演员的装扮相似而得名。目前遗传学研究结果证实 KMT2D (原为 MLL2) 和 KDM6A 是已知与 KS 发病相关的致病基因^[1-2, 6]。部分 KS 患者伴有肌张力过低、智力障碍和癫痫发作等神经系统异常, 存在癫痫者占 10% ~ 39%, 高于一般人群, 抗癫痫药物能使多数患者的发作得到控制。近年来国内 KS 的报道多为诊断及整形修复手术治疗方面, KS 伴癫痫病例在国内报道尚少, 现将首都儿科研究所神经内科于 2016 年 8 ~ 11 月确诊的 2 例 KS 伴癫痫病例报道如下。

一、临床资料

1. 病例 1: 女, 7 岁, 主因智力运动发育落后, 反复抽搐 5 年余就诊。患儿系第 1 胎第 1 产, 足月顺产, 出生时有窒息史, 5 个月竖头、1 岁独坐、1 岁半独走, 会叫爸妈, 现 7 岁余, 小学 1 年级, 学习困难。癫痫发作 3 岁起病, 表现为清醒期伴有意识障碍的局灶性发作, 表现为双凝视, 呃逆, 流涎, 口唇青紫, 左上肢节律性抖动, 余肢体软, 每次发作持续 40 min 左右, 发作频率由最初 3 ~ 6 个月发作一次渐增至每

月发作一次, 近一年患儿出现阻塞性睡眠呼吸暂停, 呼吸机持续正压通气治疗后缓解。个人及家族史: 出生后母乳喂养, 按时添加辅食; 发病前为普食喂养, 否认喂养困难; 父母体健, 母亲孕期健康, 否认类似家族病史。查体: 身高 115 cm, 体重 25 kg; 面容特殊: 前额突出, 弓形眉、外 1/3 稀疏, 眼裂长, 外眼裂下斜, 鼻柱短, 上唇薄, 下颌、手指、掌纹均未见异常, 四肢肌力肌张力正常, 病理征阴性, 心肺腹检查无异常。辅助检查: 头颅核磁表现为双侧侧脑室后角旁白质可见片状等 T1, 稍长 T2 信号, T2 FLAIR 呈稍高信号; 发作间期脑电图监测右侧额区导联可见稍多低波幅棘慢波(见图 1); 基因检测结果: KMT2D 基因 c.11845G > A(p.Q3949X) 杂合突变, 无义突变, 未在父母外周血中检出, 为新生突变, 结合患儿临床表现考虑为致病性突变。口服奥卡西平口服液抗癫痫治疗一年无发作, 家长自行停药后出现一次局灶性癫痫持续状态, 恢复服用原药原剂量后无发作。患儿伴有的智力运动发育落后, 目前考虑认知干预联合运动训练进行治疗, 因其特殊面容未影响到其美观及正常生活, 经与家长协商目前暂不予以矫正治疗。

2. 病例 2: 男, 3 岁, 主因语言发育落后, 无热抽搐 3 次就诊, 患儿系第 4 胎第 2 产, 足月因胎儿肩宽行剖宫产, 新生儿期健康, 3 个月会翻身, 8 个月独坐, 2 岁独走, 仍独走不稳, 1 岁后开始叫妈妈, 会喊

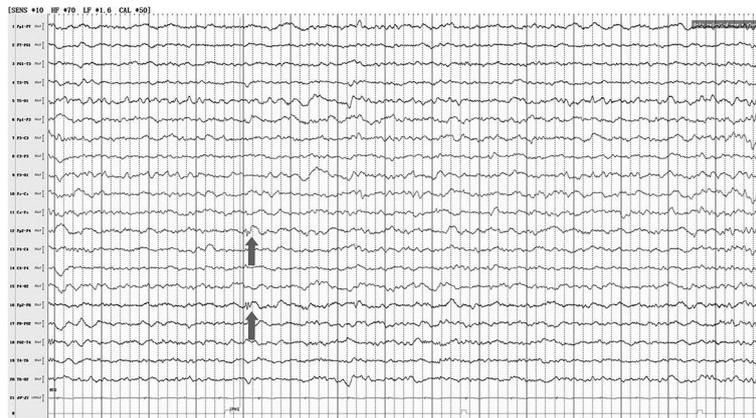


图1 Kabuki综合征伴癫痫患儿发作间期脑电图提示右侧额区导联可见稍多低波幅棘慢波(如箭头所指)

“Ma、Nai、Mei”单字，不会说叠词，不会说短句，智力运动发育落后于同龄儿。癫痫发作2岁起病，表现为清醒期的全面性发作，表现为双眼上翻，凝视，口吐白沫，四肢僵直抖动，小便失禁，呼之不应，每次发作持续约20 min后缓解。个人及家族史：婴幼儿时期为混合喂养，按时添加辅食；发病前为普食喂养，否认喂养困难；父母体健，母亲孕期健康，患儿之姨母既往曾诊断为“智力发育落后”，爷爷有脑梗死，否认其余家族遗传病史。查体：面容稍特殊，眼神欠灵活，双侧眉毛外1/3稀疏，平额，大耳廓，舌伸口外，小头畸形双手通贯掌，皮肤毛发稀疏，下颌稍短，手指、掌纹未见明显异常，四肢肌力肌张力稍降低，病理征阴性，心肺腹检查无异常。辅助检查：头颅核磁表现为双侧脑室后角旁白质斑片状稍长T1W1稍长T2W1信号；发作间期脑电图未见异常；基因检测结果：KMT2D基因c.10134dupA嵌合突变，移码突变，未在父母外周血中检出，为新生突变，结合患儿临床表现考虑为致病性突变。确诊KS伴癫痫，予左乙拉西坦抗癫痫药物治疗，服药1年，无发作。患儿伴有的语言发育落后，建议家长对患儿进行言语矫正训练，因其特殊面容未影响到其美观及正常生活，家长目前暂不考虑对患儿面容进行矫正治疗。

讨论 KS主要表现为体格发育迟缓、特殊面容、骨骼发育障碍、内脏发育畸形、皮肤纹理异常及轻度或中度智力低下等症候^[1,2,7-9]。日本率先报道了KS的发病率约为1:32 000，澳大利亚和新西兰的发生率为1:86 000，男女发病率为1.16:1，我国该病的报道甚少，缺乏流行病学研究结果^[3]。

KS的诊断依据以下5个典型的临床表现：(1)特殊面容(100%)：眼裂长伴下眼睑外侧外翻，上睑下垂，

弓形眉伴眉外侧1/3稀疏，蓝巩膜，斜视，内眦赘皮，鼻尖扁平或鼻中隔较短，耳廓大，招风耳，耳前隐窝，腭裂，牙齿畸形，口不闭合，上唇似帐篷状。(2)骨骼异常(92%)：颌面部骨发育畸形，短指(趾)症(第4、5掌骨短而导致的第5手指短且向内弯曲)，中指骨短，短指畸形，第五指(趾)并指，肋骨异常，脊椎异常(脊椎矢状裂、蝴蝶椎)，髌关节脱位，椎间盘空间狭窄，脊柱侧弯和脊柱后突^[10]。(3)体格发育迟缓(81%)：出生后生长迟缓，随年龄增长而愈加显著，部分病例生长激素完全或部分缺乏。(4)轻到中度的智力低下及语言运动障碍(92%)：患儿的平均智商是52，重度智力低下不常见。(5)皮纹异常(93%)：皮纹多皱褶，手部尺侧箕形纹增多，指腹突出样隆起，第4、5指单一横纹，断掌，指纹三角的c或d缺失，小鱼际区箕形纹增多等^[11-13]。本文两例患儿均具有典型的特殊面容，体格发育迟缓，智力运动均落后于健康同龄儿，均不存在骨骼畸形，第4、5指骨发育均未见异常。此外，KS还可存在呼吸、消化、泌尿生殖、内分泌和神经等多系统异常及神经系统的其他表现包括肌张力过低、癫痫发作和智力低下^[14-16]。KS患者10%~39%出现癫痫发作，起病年龄从新生儿到15岁不等，癫痫患病率高于一般人群，发作形式多为局灶性发作，间期脑电图大多可记录到颞叶或前额叶的癫痫样放电，发作可呈癫痫持续状态，头颅影像学多数无明显癫痫相关的结构病损。对2001年以后报道的KS伴癫痫患儿的临床发作、脑电图及影像学特征进行总结发现^[17-21]，30例患儿中，26例(86.7%)患儿出现局灶性发作，1例(3.3%)为局灶性发作继发全面全面泛化，1例(3.3%)为全面性强直阵挛性发作，1例(3.3%)为丛集性强直痉挛发作^[16]，1例(3.3%)为痉挛发作转变为部分性发作，且12例患儿

出现癫痫持续状态,约占40%;间期脑电图多为额、额中央及颞区放电;头颅核磁多数未见明显脑结构异常,30例患者中仅2例患者出现异常,分别为额叶大脑皮层异常、外侧裂区发育不良、Sylvian裂缝深且宽^[20]和双侧枕叶多小脑回^[21]。本组2例患儿符合KS患儿癫痫发作及其神经影像学特征,其中1例发作形式为伴意识障碍的局灶性发作且多为癫痫持续状态,发作间期记录到右侧额区癫痫样放电,另1例为全面性发作癫痫持续状态,发作间期脑电图正常。另外,本组7岁女童伴有呼吸睡眠阻塞,未见相关文献报道。

目前遗传学研究结果证实KMT2D(原MLL2)^[22-24]和KDM6A^[2,6,8,25]是KS的致病基因^[26]。KMT2D(原MLL2)为常染色体显性遗传,其大小为36.3 kb,包含54个外显子,编码具有5 537个氨基酸的蛋白质——组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶2D, KMT2D致病突变绝大多数表现为无义突变和移码突变(72%),其次表现为错义突变(16%)、剪接位点突变(9%)和框内缺失与插入(3%);KMT2D的整个基因片段均会出现致病突变,但在3'-外显子中出现致病突变的可能性更为普遍, KMT2D出现全基因/外显子缺失或重复的情况实为罕见,在病例中出现的可能性仅为5%。KDM6A为X连锁遗传,其大小为239 kb,包含29个外显子,编码具有1 401个氨基酸的蛋白质,编码蛋白为赖氨酸特异性去甲基酶6A^[8,25]。迄今为止发现6例KS伴癫痫患者存在KDM6A致病突变,其中1例多个外显子突变,2例无义突变,2例KDM6A部分或全部相邻基因突变,余1例3 bq缺失。2016年有个案报道发现1例9岁男童患KS伴癫痫,其基因突变为杂合突变,外显子39中c.12964C>T, MLL2蛋白质合成中途终止(p.Gln4322*)^[27]。本组2例患儿均为KMT2D新生致病突变,本文中7岁女患儿的基因检测中发现其基因突变为KMT2D基因c.11845G>A(p.Q3949X)杂合突变;3岁男孩的基因检测中发现基因突变为KMT2D基因c.10134dupA嵌合突变。

KS多数由于明显的面部、眼部畸形及神经内分泌系统和免疫系统等疾病而就诊^[7,15]。特殊的面容影响患者的美观并常由此产生自卑心理,困扰着患者的日常生活与工作。外科手术整形可增强患者的自信心与社会适应力^[28]。本文2例患儿的典型特殊面容尚未影响到患儿的美观,对其日常生活与学习未造成影响,家长目前暂不考虑对其进行面容矫正,其伴有的语言运动智力障碍,可根据神经心理检查

结果及认知评估对其进行相应的语言矫正、运动训练及认知干预。

KS伴癫痫的患者,需进行抗癫痫药物治疗,已报道的病例中,抗癫痫药物大多具有良好的效果,2010年Lodi等^[18]追踪观察8例发作间期EEG为额中央起源的局灶性放电的患儿药物治疗有效,癫痫发作频率随年龄增长而下降,其中5例少年期为无发作,仅3例患者为药物难治性癫痫发作^[20,29]。其中多数患者服用唑尼沙胺^[16]、氯硝西洋、丙戊酸或卡马西平等^[17,19]单药治疗即能控制发作,脑电图可恢复正常;少数患者需要多药联合治疗^[19,21],曾有学者发现卡马西平和氯巴占联合治疗能有效控制KS患儿的癫痫持续状态^[21]。本组2例癫痫发作,分别经奥卡西平及左乙拉西坦单药治疗,无发作。其中服用奥卡西平者因自行停药再次出现癫痫持续状态,再次服用后无发作。

综上,KS患儿具有特殊面容、发育迟缓^[7,14-16]等典型的临床表现,致病基因多为KMT2D;癫痫患病率较高,癫痫发作多为局灶性发作,常呈癫痫持续状态,需要进行抗癫痫药物治疗,多数可取得满意发作控制的疗效。对于KS患儿具有的特殊面容及发育障碍,应结合其评估结果及具体情况,对其进行相应的临床矫正及训练干预。因此在临床工作中,作为神经科医生不仅仅要关注患儿的神经系统方面的临床表征、还要加强对患儿面貌特征进行识别,将面目表现,专科症状与遗传学检查结果三者充分结合起来,为患者找出病症根源从而做出明确的诊断,尽早为患者选择合适的治疗方案进行医治。做到全面观察,明确病因,精准诊断,高效治疗。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写及文献调研与整理为张含滋,论文修订为吕凌云,案例提供、数据收集及整理为陈倩、姬辛娜、毛莹莹、冯硕、张建昭、许克铭

参 考 文 献

- [1] Yaqoob M, Mahmood F, Hanif G, et al. Etiology and genetic factors in clefts of lip and/or palate reported at children's hospital, Lahore, Pakistan [J]. Indian J Hum Genet, 2013, 19(2): 136-143. DOI: 10.4103/0971-6866.116103.
- [2] Bögershausen N, Gatinois V, Riechmer V, et al. Mutation Update for Kabuki Syndrome Genes KMT2D and KDM6A and Further Delineation of X-Linked Kabuki Syndrome Subtype 2 [J]. Hum Mutat, 2016, 37(9): 847-864. DOI: 10.1002/humu.23026.
- [3] 李洁玲,曹洁. Kabuki综合征2例报告[J].临床儿科杂志, 2018, 36(1): 53-56. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.01.012. Li JL, Cao J. Kabuki syndrome: two case report [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2018, 36(1): 53-56.

- [4] 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.
- [5] Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, et al. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation[J]. *J Pediatr*, 1981, 99(4): 570-573.
- [6] Kim J, Lee CG. Coinheritance of Novel Mutations in SCN1A Causing GEFS+ and in KDM6A Causing Kabuki Syndrome in a Family[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(2): 229-235.
- [7] Bereket A, Turan S, Alper G, et al. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(2): 215-220.
- [8] Lehman N, Mazery AC, Visier A, et al. Molecular, clinical and neuropsychological study in 31 patients with Kabuki syndrome and KMT2D mutations[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(3): 298-305. DOI: 10.1111/cge.13010.
- [9] 凌晨, 徐慧, 刘金荣, 等. 婴儿期歌舞伎脸谱综合征 1 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(2): 156-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.02.022.
Ling C, Xu H, Liu JR, et al. Kabuki syndrome in an infant[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2016, 31(2): 156-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.02.022.
- [10] Grunseich C, Fishbein TM, Berkowitz F, et al. Tremor and deep brain nuclei hyperintensities in Kabuki syndrome[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 43(2): 148-150. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.019.
- [11] 杨雪静, 曾燕, 熊丰. Kabuki 综合征一例[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(11): 868-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.11.020.
Yang XJ, Zeng Y, Xiong F. Kabuki syndrome case report[J]. *Chin J Pediatr*, 2010, 48(11): 868-870.
- [12] Sivaci R, Kahveci OK, Celik M, et al. Anesthesia management in Kabuki make-up syndrome[J]. *Saudi Med J*, 2005, 26(12): 1980-1982.
- [13] Caciolo C, Alfieri P, Piccini G, et al. Neurobehavioral features in individuals with Kabuki syndrome[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2018, 6(3): 322-331. DOI: 10.1002/mgg3.348.
- [14] Yoshioka S, Takano T, Matsuwake K, et al. A Japanese patient with Kabuki syndrome and unilateral perisylvian cortical dysplasia[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(2): 174-176. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.04.001.
- [15] Bereket A, Turan S, Alper G, et al. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(2): 215-220.
- [16] Ito H, Mori K, Inoue N, et al. A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome[J]. *Brain Dev*, 2007, 29(6): 380-382. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.11.005.
- [17] Ogawa A, Yasumoto S, Tomoda Y, et al. Favorable Seizure Outcome in Kabuki Make-up Syndrome Associated With Epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2002, 18(8): 549-551. DOI: 10.1177/08830738030180080301.
- [18] Lodi M, Chifari R, Parazzini C, et al. Seizures and EEG pattern in Kabuki syndrome[J]. *Brain Dev*, 2010, 32(10): 829-834. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.12.006.
- [19] Verrotti A, Agostinelli S, Cirillo C, et al. Long-term outcome of epilepsy in Kabuki syndrome[J]. *Seizure*, 2011, 20(8): 650-654. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.06.005.
- [20] Powell HW, Hart PE, Sisodiya SM. Epilepsy and perisylvian polymicrogyria in a patient with Kabuki syndrome[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2003, 45(12): 841-843. DOI: 10.1017/s0012162203001567.
- [21] Di GG, Condoluci C, Casali C, et al. Epilepsy and polymicrogyria in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome[J]. *Pediatr Neurol*, 1999, 21(2): 566-568.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.025.
- [23] Xin C, Wang C, Wang Y, et al. Identification of novel KMT2D mutations in two Chinese children with Kabuki syndrome: a case report and systematic literature review[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 31. DOI: 10.1186/s12881-018-0545-5.
- [24] 吴冰冰, 苏雅洁, 王慧君, 等. KMT2D 基因突变所致的 Kabuki 综合征 6 例报告并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(2): 135-139. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.02.011.
Wu BB, Su YJ, Wang HJ, et al. Report of 6 Kabuki syndrome cases caused by KMT2D gene mutation and literature review[J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2017, 12(2): 135-139.
- [25] Bai GY, Song SH, Zhang YW, et al. Kdm6a overexpression improves the development of cloned mouse embryos[J]. *Zygote*, 2018, 26(1): 24-32. DOI: 10.1017/S0967199417000673.
- [26] 代晓微, 郑连文, 徐影, 等. 一例歌舞伎化妆综合征(Kabuki Syndrome)患儿的病例及遗传学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(2): 85-86, 70.
- [27] 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.
- [28] 张华, 罗谦, 梁秀丽. 手术治疗 Kabuki 综合征一例[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2011, 17(3): 231-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0290.2011.03.026.
- [29] Oksanen VE, Arvio MA, Peippo MM, et al. Temporo-occipital spikes: a typical EEG finding in Kabuki syndrome[J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 30(1): 67-70.

(收稿日期: 2018-10-15)

(本文编辑: 赵金鑫)