

## · 病例报告 ·

## SCN1A 基因突变引发全面性癫痫伴热性惊厥附加症 1 例

## 家系报道及文献复习

夏利 朱会 王锦 熊复 罗泽民 陈艾 曾兰 朱书瑶

610041 成都, 四川省妇幼保健院新生儿科(夏利), 小儿神经内科(朱会、熊复、罗泽民、陈艾、朱书瑶), 医学遗传与产前诊断科(王锦、曾兰)

通信作者: 朱书瑶, Email: 330986673@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.10.014

【关键词】 SCN1A 基因; 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症; 家系

基金项目: 成都市财政科技项目(2021-YF05-01658-SN)

**Genetic epilepsy with febrile seizures plus with a SCN1A genotype: a case report and literature review** Xia Li, Zhu Hui, Wang Jin, Xiong Fu, Luo Zemin, Chen Ai, Zeng Lan, Zhu Shuyao

Department of Neonatology, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610041, China (Xia L); Department of Pediatric Neurology, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610041, China (Zhu H, Xiong F, Luo ZM, Chen A, Zhu SY); Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610041, China (Wang J, Zeng L)

Corresponding author: Zhu Shuyao, Email: 330986673@qq.com

【Key words】 SCN1A gene; Genetic epilepsy with febrile seizures plus; Family

Fund program: Chengdu Municipal Finance Science and Technology Program (2021-YF05-01658-SN)

全面性癫痫伴热性惊厥附加症(genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS<sup>+</sup>)是一种复杂的常染色体显性遗传病,通常由SCN1A基因杂合突变引起,特征性临床表现为婴幼儿期反复出现与发热相关的癫痫发作<sup>[1]</sup>。约1/3的患者可能只在发热时出现癫痫发作,约2/3的患者无论有无发热,均出现各种形式的癫痫发作,包括局灶或全面性发作<sup>[1]</sup>。该疾病的罕见患者可伴有轻度智力障碍,存在遗传异质性与表型异质性。本文回顾性分析1例经高通量二代测序与Sanger验证确诊的新发SCN1A基因突变的GEFS<sup>+</sup>家系位点,旨在为相关的临床研究提供参考依据。本研究已获得四川省妇幼保健院医学伦理审查委员会审批通过(审批号:20230307-218)。

**临床资料** 先证者,男,1岁2个月,因“发热1d,抽搐3次”于2021年9月在四川省妇幼保健院小儿神经内科住院治疗,3次抽搐时均有发热,体温为37.8~38.0℃,呈全面性强直阵挛发作(generalized tonic-clonic seizure, GTCS),持续时间10~30min,咪达唑仑肌内注射后抽搐停止,发作后嗜睡,无肢体

运动障碍及持续意识障碍。查体:全身检查及神经系统检查无阳性体征。G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>,38<sup>+5</sup>周经阴道娩出,无窒息病史,既往无发热惊厥和无热惊厥史。父母体健,无亲缘关系。家族史:先证者父亲、祖母、姨祖母、曾祖母幼儿期均有多次发热惊厥史,呈GTCS发作,无智力障碍,6岁后均未发作,均未接受治疗,患儿家系图见图1。母系家族否认惊厥发作病史。辅助检查:血常规、肝肾功能、心肌酶、血氨、乳酸正常,心脏超声、肝胆胰脾肾超声未见异常。颅脑MRI平扫未见异常;脑电图未见异常。Gesell发育量表测试发育商为94,处于正常范围。基因检查结果及分析:基因测序示先证者SCN1A(OMIM 604403)基因c.392G>T(p.S131I)存在杂合变异。Sanger测序验证结果显示变异遗传来自其父亲,见图2。先证者家系中3例患者(I 2、II 2、II 4)及其他8例表型正常成员的血样未能获取,未能进行SCN1A基因分析。根据美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南(2015版),将c.392G>T变异判断为疑似致病突

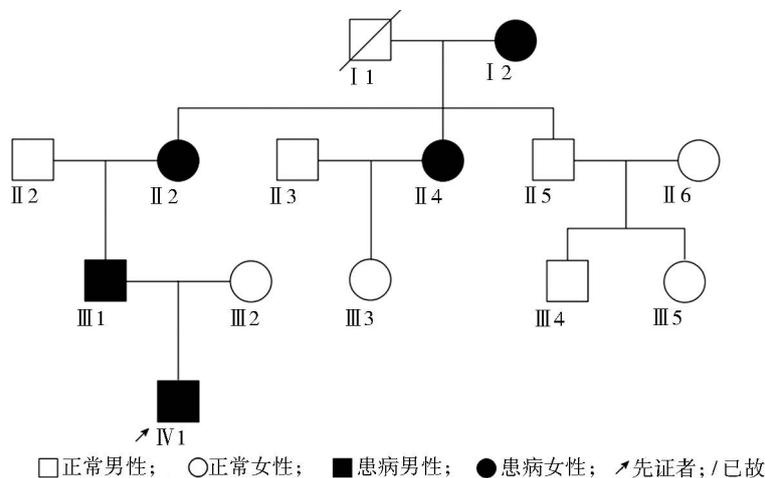


图1 全面性癫痫伴热性惊厥附加症患儿疾病家系图

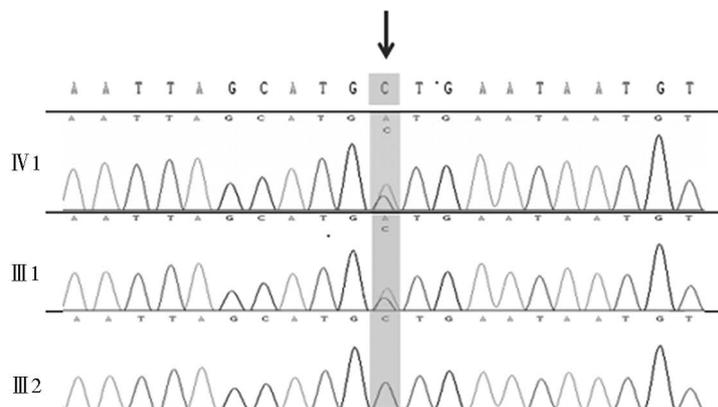


图2 全面性癫痫伴热性惊厥附加症患儿SCN1A基因c.392G>T突变Sanger测序结果

变。诊治及转归：患儿入院后给予退热、苯巴比妥预防惊厥等对症处理，病情好转后出院，门诊随访1年，期间患儿发热惊厥发作4次，发作形式同前，持续时间为5~20 min。复查脑电图示幼儿期正常脑电图。考虑患儿存在癫痫持续状态，建议使用左乙拉西坦抗癫痫治疗，但因患儿脑电图正常，发育正常，家属拒绝该建议。

**讨论** GEFS<sup>+</sup>是一种家族性癫痫综合征，具有可变的遗传性与外显表达率，家族中可累积多人患病，但发作形式可变，从轻型热性惊厥(febrile seizures, FS)、热性惊厥附加症(febrile seizures plus, FS<sup>+</sup>)、FS/FS<sup>+</sup>伴失神发作、FS/FS<sup>+</sup>肌阵挛发作，到严重的婴儿严重肌阵挛癫痫发作(Dravet综合征)等多种发作形式。约80%的患者以1种癫痫形式发作。6个月到5岁为该病的高发年龄，青春期可缓解<sup>[1]</sup>。致病基因涉及SCN1A、SCN1B、SCN2A、GABRG2、GABRD等<sup>[1]</sup>。其中SCN1A基因功能性缺失或获得是常见的致病机制，此外表型的异质性证明了遗传

与环境因素将共同影响表型。

以“SCN1A”“全面性癫痫伴热性惊厥附加症”“Genetic epilepsy with febrile seizures plus”“GEFS”“家系”“China”等为关键词，在PubMed数据库、Google学术、Medline生物医学、Cochrane循证医学、中国知网、万方数据库、维普数据库等数据库检索建库至2022年11月收录的文献，最终检索到8篇符合SCN1A基因变异致GEFS<sup>+</sup>的文献，共包含13例患者，包括13个SCN1A基因新生致病性变异位点<sup>[2-8]</sup>。文献纳入标准：我国资料完整的SCN1A所致GEFS<sup>+</sup>家系基因结果。文献排除标准：重复报道文献、会议论文。回顾性分析我国报道的遗传资料完整的SCN1A基因突变所致的GEFS<sup>+</sup>患者共13例，所有患者临床表现均为反复的癫痫发作，初次发作时均伴有发热症状。10例患者的癫痫首次发作年龄≥1岁，3例患者的首次发作年龄<1岁，其中最小的首次发作年龄为3月龄。13例患者的癫痫发作形式均有GTCS，7例患者伴有部分性发作形式，4例

患者脑电图异常; 3例患者有抗癫痫药物治疗信息, 其中1例单用奥卡西平, 癫痫控制, 2年未发作; 1例拉莫三嗪联合左乙拉西坦用药控制良好, 3年未发作; 1例丙戊酸联合生酮饮食治疗癫痫, 无预后报道<sup>[2-8]</sup>。12例患者的突变方式以错义突变为主; 1例为新发突变<sup>[2]</sup>, 其余均为家系遗传, 1例父亲为体细胞嵌合子<sup>[3]</sup>; 1例GEFS<sup>+</sup>家系SCN1A基因为同义突变, 仅提示基因突变位点的多态性<sup>[4]</sup>。未在本例患儿中发现SCN1A基因突变导致GEFS<sup>+</sup>的基因型与表型之间的联系。在治疗方面, 有研究显示钠通道阻滞剂可能加重SCN1A基因突变癫痫患者的发作, 但我国SCN1A癫痫的使用钠通道阻滞剂(如丙戊酸钠、卡马西平等)等用药效果存在个体差异<sup>[9-10]</sup>。

本文报道了1例新发SCN1A基因突变位点c.392G>T, 该变体在既往研究中的报道较少。先证者癫痫发作表现为GTCS, 而其家系中父亲、祖母、姨祖母、曾祖母这4例患者仅表现为FS。原因可用不全外显率及表型异质性解释, 通过对SCN1A基因的分析结果推测该突变与离子通道的选择性有关, 生物信息学预测显示该突变会引起蛋白功能的破坏。所有证据均证实了SCN1A基因c.392G>T为该家族GEFS<sup>+</sup>的遗传学病因, 为该家系做出了精准的遗传咨询。本病例不足之处在于没有完成蛋白功能体外实验, 确切的细胞机制尚不清楚。考虑到我国人口众多, GEFS<sup>+</sup>患者并非罕见, 但明确致病基因患者的报道较少。基因检测提高了癫痫遗传学病因的诊断率, 并可能提供更好的治疗及管理, 但如何通过体外基因功能性实验将基因型与表型相关联, 对研究者来说仍是挑战。

**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** 文章构思设计为夏利、朱书瑶, 文献收集为朱会、熊复、罗泽民、陈艾, 遗传数据分析与解读为王锦、曾兰, 论文修订与审校为朱书瑶

## 参 考 文 献

- [1] Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS<sup>+</sup>) [J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17(2): 124-133. DOI: 10.1684/epd.2015.0737.
- [2] 綦莹, 王春雨, 于淑杰, 等. 一个全面性癫痫伴热性惊厥附加症家系的临床表型及SCN1A基因突变筛查[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(46): 8952-8953. DOI: 10.16281/j.cnki.joeml.2017.46.030.
- [3] Qi Y, Wang CY, Yu SJ, et al. Clinical phenotype and SCN1A gene mutation screening in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus disorder [J]. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*, 2017, 4(46): 8952-8953.
- [4] 刘志红, 汤志鸿, 王春, 等. 全面性癫痫伴热性惊厥附加症2家系SCN1A基因新突变分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(10): 765-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.10.012.
- [5] 许小菁, 张月华, 孙慧慧, 等. 全面性癫痫(癇)伴热性惊厥附加症39个家系的临床表型和SCN1A基因突变分析[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(8): 580-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.08.006.
- [6] 孙绍霞, 李晓玲, 宋纪国, 等. 一个遗传性癫痫伴热性惊厥附加症家系的临床表型及SCN1A基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(8): 745-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200820-00614.
- [7] 盛放, 姜雪燕, 梅金枝, 等. SCN1A基因突变致癫痫伴热性惊厥附加症患儿的临床诊断学特征研究[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2): 263-266, 319. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002328.
- [8] 郭嘉诚, 赵武. SCN1A基因变化在家族性热性惊厥发病中的作用[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(2): 133-137. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2017.02.014.
- [9] Shi L, Zhu M, Li H, et al. SCN1A and SCN2A polymorphisms are associated with response to valproic acid in Chinese epilepsy patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(5): 655-663. DOI: 10.1007/s00228-019-02633-0.
- [10] Zhao GX, Zhang Z, Cai WK, et al. Associations between CYP3A4, CYP3A5 and SCN1A polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: a Meta-analysis [J]. *Epilepsy Res*, 2021, 173: 106615. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106615.

(收稿日期: 2023-04-03)

(本文编辑: 赵金鑫)