

1 例 CHRNA4 突变夜间发作性额叶癫痫及文献回顾

秦娜 于修贤 王乐 葛英为 陈璇 邓艳春

【中图分类号】 R742.1      【文献标识码】 A      【文章编号】 1007-0478(2017)05-0467-02  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.05.023

夜间发作性额叶癫痫(nocturnal frontal lobe epilepsy, NFLE)是以夜间丛集性短暂运动性发作为主要特征的癫痫综合征,呈常染色体显性遗传,外显率约 70%,亦称常染色体显性遗传性夜间发作性额叶癫痫(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy,ADNFLE)。儿童起病,成年后持续存在,神经系统及影像学检查多正常。还有一部分呈散发存在。1995 年确定致病基因为 CHRNA4,是人类特发性癫痫综合征中第 1 个被报道的。目前关于该基因与本病相关诊断的报道仍很有限,现报道 1 例如下:

1 病 例

患者,女,13 岁,2 月前患者于睡眠中出现四肢不规则动作,躯干扭动,有时有不对称的肢体伸展,动作刻板,家人呼之有反应,可正常对话;2~3 次/周,每次持续 1~2 min,成簇发作,初未在意;后来又在上述症状后出现意识不清,双眼向左上方凝视,头向左偏,持续约 10 s 后缓解,共发作 2 次;无外伤、脑炎及特殊家族史。查体:发育正常,学习成绩佳,问答切题,言语清晰流利,肢体活动正常。头颅 MRI 示大致正常。24 h 视频脑电图示异常脑电图,即可见额导起始的棘慢波、多棘慢波,后累及全导(图 1)。就诊后给予左乙拉西坦 0.25 g,2 次/d,服用 1 周后增至 0.5 g,2 次/d。随后 3 个月睡眠中仍有时出现四肢不规则刻板样动作,伴有意识不清有 2 次。因发作前有劳累诱因,故暂未调整药物。并行全基因组外显子测序,发现 CHRNA4 基因突变(表 1,图 2)。随后的 9 个月患者坚持服药,未再有癫痫发作。

表 1 患者及父母 CHRNA4 基因检测

基因	突变类型	核酸突变	氨基酸突变	突变影响
患者 CHRNA4	杂合 c.1447G>A(E5)	p. R483W	蛋白结构预测结果为有害	
父亲 CHRNA4	杂合 c.1447G>A(E5)	p. R483W	蛋白结构预测结果为有害	
母亲 CHRNA4	\	c.1447G 野生型	\	\

2 讨 论

夜间发作性额叶癫痫(NFLE)发作与睡眠关系密切,

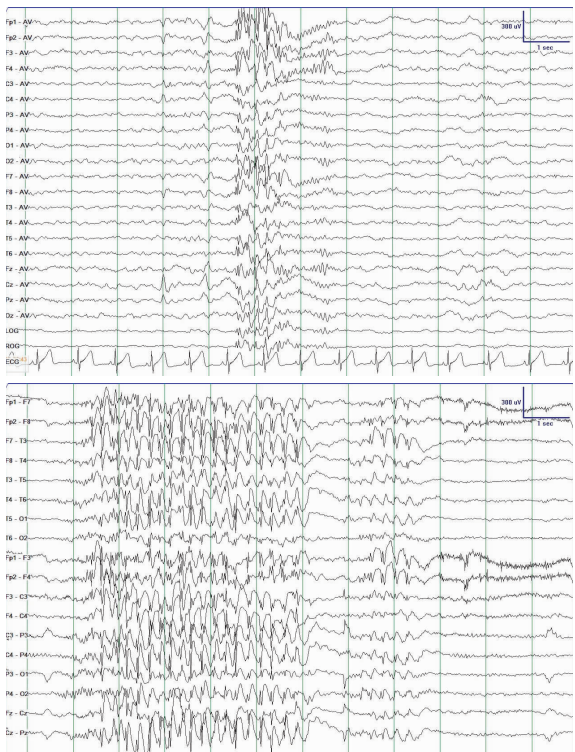


图 1 患者脑电图表现

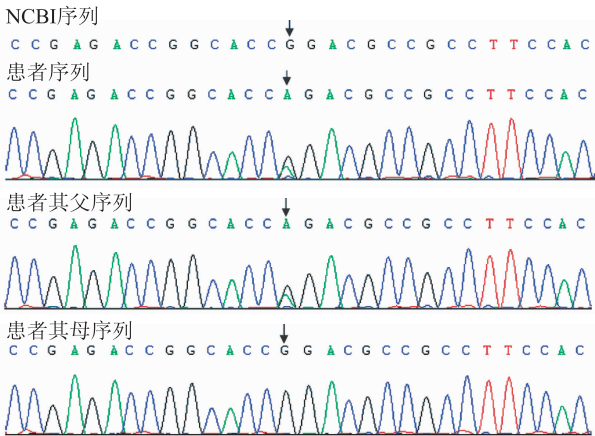


图 2 患者 CHRNA4 基因检测及序列验证 该患者全基因组外显子序列上携带多个变异位点,结合患者临床表现及脑电图检查,考虑 CHRNA4 为最可能的候选致病相关基因

(上接第 467 页)

其临床特征为夜发性、丛集性、短暂性运动性发作。在临床实践中发现我国常染色体显性遗传 NFLE 家系罕见、散发性 NFLE 病例多见。目前主要有 CHRNA4、CHRNA2、CHRNA2 和 KCNT1 突变位点在散发性 NFLE 患者中被确认。候选基因突变的低检出率可能造成这种疾病报道罕见,但针对这类散发疾病的基因检测仍然是不可忽略的。

CHRNA4 编码烟碱型乙酰胆碱受体,属于配体门控型离子通道家族,在突触的快速信号转导过程中发挥作用。其突变可导致受体释放的钙离子异常,使得突触前释放的 GA-BA 减少,进而癫痫发作增加。2014 年 Wang 等报道在 56 例中国散发性 NFLE 病例中检测了 CHRNA4 的 5 号外显子,CHRNA2 的 5 号外显子和 CHRNA2 的 6 号外显子,发现 1 个新生突变(c. 823A>T),位于 CHRNA4 基因 M2 跨膜区,这个突变可能改变周围的疏水性及蛋白二级结构的轻度变化。2015 年 Chen 等收集了 257 例 ADNFLE 患者,进行了 CHRNA2、CHRNA2 和 CHRNA4 基因外显子测序,在 CHRNA4 基因上发现了 6 种新的 SNP,分别为 c. 639T>C, c. 678T>C, c. 1209G>T, c. 1227T>C, c. 1659G>A, c. 1629C>T; 1 个新的突变被发现,具体突变情况为 p. D190D, c. 570C>T, 为同义突变,定位在 CHRNA4 基因的 5 号外显子上。张丽梅等 2006 年曾在中国人 CHRNA4 基因的多态性分析研究中发现 CHRNA4 是高度多态的基因,多态位点多在第 5 外显子,并且帕金森病患者第 3 内含子 +

182 Del 22 bp 缺失变异者多。

本病例癫痫病史明确,发作类型为单纯部分发作及部分发作继发全身性发作,结合脑电图上额导起始累及全导的癫痫波,同时考虑到发病多为夜间,发作形式刻板反复,癫痫综合征考虑夜间发作性额叶癫痫可能,通过基因检测发现了 CHRNA4 基因突变,文献报道亦与夜间发作性额叶癫痫有关,且该突变位点同样位于 5 号外显子,杂合突变,与以往文献报道类似。但位点在 c. 1447G>A(p. R483W),千人基因组计划中正常人 SNP 未发现该位点及突变信息,排除其可能属于基因多态性的可能。蛋白结构预测为很可能有害(PolyPhen-2 预测值 0.996)。进一步说明该突变可能是引起患者癫痫的致病原因。该例 CHRNA4 突变,突变位点经 SNP 检索分析,该突变位点之前未见报道,考虑可能为 1 个新的致病突变。

该病例的家族其他成员并未有明确的癫痫和类似病史。本研究认为是 1 个 NFLE 的散发病例,但对其父母分别进行了 CHRNA4 测序验证发现 CHRNA4 突变遗传自父系,父亲存在基因突变,但没有临床表型的体现,可能与外显率有关,属于存在基因突变的携带者。有研究认为其外显率估计为 67%~80%。因此,如需明确 CHRNA4 的 c. 1447G>A(p. R483W)的致病作用,后续还有待更多的临床样本观察及相关功能验证的基础实验证实。

(2016-11-30 收稿)