

生酮饮食治疗 1 例 KCNQ2 新发突变致新生儿期起病的发育和癫痫性脑病的病例报道并文献复习

陈利娟 李辉仙 邱浩 陈雅丽 陈文红 杨斯

【摘要】 目的 探讨生酮饮食对 KCNQ2 基因变异导致的新生儿起病的发育和癫痫性脑病(KCNQ2-Developmental and epileptic encephalopathy, KCNQ2-DEE)的疗效及其早期应用的重要性。**方法** 回顾分析 1 例 KCNQ2 基因新发致病性错义变异(c. 917C>T p. Ala306Val)导致的 KCNQ2-DEE 患儿的临床诊疗资料,并进行文献复习。**结果** 女性患儿,于出生后第 2 d 起病,表现为部分性发作及强直发作;患儿经多种抗癫痫药物治疗发作未得到控制,出生 1 个月后予以生酮饮食治疗后癫痫发作得以控制,随访至第 12 个月 4 d 无癫痫发作但神经发育迟缓。以“KCNQ2”、“生酮饮食”为关键词共检索到 6 篇文献报道,生酮饮食均表现出明显的疗效,并且生酮饮食治疗开始的时间越早,患儿的语言及运动发育水平越接近神经发育里程碑。**结论** 对于 KCNQ2 基因变异导致的新生儿期起病的发育和癫痫性脑病患儿,药物治疗效果不佳时可早期采用生酮饮食治疗;同时,需要更多病例研究或报道来进一步验证生酮饮食对 KCNQ2 导致的发育和癫痫性脑病的临床有效性。

【关键词】 KCNQ2 基因 发育和癫痫性脑病 婴儿 生酮饮食

【中图分类号】 R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)06-0568-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.011

癫痫性脑病是一组复杂的神经发育障碍,其特征为频繁的癫痫发作和认知功能障碍。KCNQ2 基因变异所致的发育和癫痫性脑病(KCNQ2-Developmental and epileptic encephalopathy, KCNQ2-DEE)在新生儿期起病,临床表现多样,治疗上面临重大挑战。尽管钠通道阻滞剂为首选治疗药物,但许多患者对此类药物反应不佳,且在婴儿中存在安全性顾虑^[1-2]。因此,探索新的治疗策略显得尤为迫切。

生酮饮食(Ketogenic diet, KD),作为一种有效的治疗方法,已在多种难治性癫痫中显示出潜力。然而,其在 KCNQ2-DEE 中的疗效尚未充分验证。本病例报道结合文献分析,旨在评估生酮饮食在治疗 KCNQ2-DEE 中的潜在价值,并探讨其早期应用的重要性。本研究发现,对于传统药物无效的患儿,生酮饮食不仅能有效控制癫痫发作,还可能改善神经发育预后,为 KCNQ2-DEE 的治疗提供了新的视角。

1 资料与方法

1.1 病史

患儿,女,12 个月 4 d。主因“抽搐 1 个月”入院。患儿自出生后第 2 d 开始抽搐,每天数次,表现为强直发作及部分性发作,先后予以苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸钠、托吡酯治疗效果不佳,仍有频繁发作,每天 8~9 次,遂于 1 个月 1 d 在本科住院治疗。患儿系第 2 胎第 1 产(第 1 胎胎停),孕 39 周剖宫产;围产期未见异常;否认出生时窒息抢救史、否认病理性黄疸史,否认外伤手术史;否认癫痫家族史。

1.2 入院查体

体重 4 kg,皮肤黏膜、心、肺、腹部、生殖器无异常。神志清楚,精神反应可,对光反射存在,颈软无抵抗,四肢肌力肌张力正常,腱反射存在,克氏征阴性、布氏征阴性、巴氏征阴性,追视差。

1.3 辅助检查

血气分析、血糖、血氨、尿有机酸及氨基酸及酰基肉碱水平无显著异常;脑脊液检查未见异常,血、大小便常规、肝肾功能、电解质、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、胸片、心电图等均未见异常;头颅磁共

振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)和扩散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)均未见明显异常;视频脑电图(Electroencephalogram, EEG)显示发作间期可见爆发抑制倾向,发作期可见广泛性电压衰减后快波节律发放,或局部继发全面快波阵发。

1.4 遗传学检测

全外显子测序显示 1 个 *KCNQ2* 错义突变(c. 917C>T p. Ala306Val)(图 1)。经过 Sanger 测序进一步验证,患儿为杂合型,该变异为新发变异。根据《ACMG 序列变异分类标准与指南》^[3],该变异评估为“致病性变异”,变异证据链为中等致病性证据(Pathogenic moderate, PM)2 + 强致病性证据(Pathogenic strong, PS)4 + PS2_Moderate + PM5 + 支持性证据(Pathogenic supporting, PP)3。1000G, ExAC, gnomAD 正常对照人群数据库中未发现该变异;PS4:该变异在 9 例早发性癫痫患儿中检出^[4-12](表 1);PS2_Moderate:变异为新发变异且患儿表型与基因相关疾病一致;PM5:该变异所在位点的其他多种氨基酸是致病的;PP3:多个蛋白预测软件预测该变异有害(SIFT 评分为 0 分,预测有害;Polyphen2 HDIV 评分为 0. 993 分,预测有害;Poly-

phen2 HVAR 评分为 0. 810 分,预测有害;REVEL 评分为 0. 897 分,预测有害;ClinPred_score 评分为 0. 999 分,预测有害)。

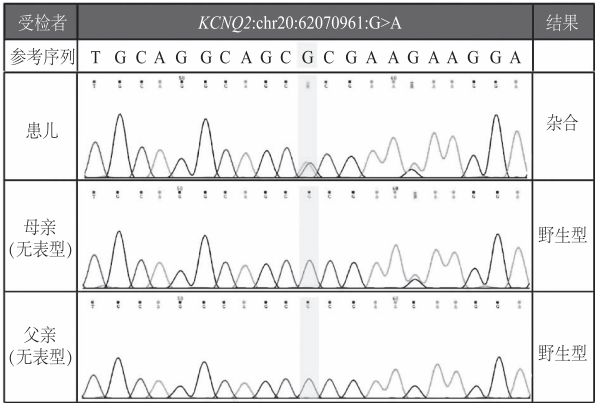


图 1 患儿及其父母 Sanger 测序

1.5 入院治疗情况及随访

入院诊断为 *KCNQ2*-DEE, 予以生酮饮食治疗,自日龄 34 d 开始生酮饮食,生酮比例从 0. 5 : 1 逐渐加量至 1. 2 : 1,生酮饮食后 29 d 后无发作,之后根据血酮水平调整为 0. 8 : 1。

患儿自 2023 年 1 月 5 日未再发作;最近 1 次复诊时患儿 12 个月 4 d,无抽搐发作 10 个月 2 d;复查

表 1 由 <i>KCNQ2</i> c. 917C>T (p. Ala306Val)变异引起的癫痫患儿的病例报道										
项目	本病例	文献 ^[4]	文献 ^[5]	文献 ^[6]	文献 ^[7]	文献 ^[8]	文献 ^[9]	文献 ^[10]	文献 ^[11]	文献 ^[12]
性别	女	—	—	—	—	女	女	男	男	男
年龄	1 岁 1 个月	10 岁	—	—	—	1 个月	—	2 岁	—	10 个月
起病年龄	2 d	8 d	—	—	1 个月	—	—	1 d	1 个月	—
EEG	爆发抑制,多灶棘波	多灶性癫痫	—	异常	—	—	—	—	高度节律失常	高峰节律紊乱,背景节律慢化
MRI	正常	正常	—	正常	正常	—	—	—	双侧苍白球信号增高	正常
变异来源	新发	新发	新发	—	—	—	新发	新发	新发	新发
家族史	无	无	—	—	—	—	—	—	—	—
诊断	发育性和癫痫性脑病	早发性癫痫性脑病	顽固性早发性癫痫	大田原综合征	婴儿癫痫性脑病	大田原综合征	早发性癫痫性脑病	大田原综合征	婴儿痉挛综合征	早发性癫痫性脑病
癫痫控制	生酮治疗 1 个月 后癫痫未再发作	婴幼儿期苯巴比妥、左乙拉西坦治疗;10 岁时拉莫三嗪治疗后未再发作	—	癫痫意外猝死	—	—	—	—	—	托吡酯、左乙拉西坦(效果欠佳:发作频率仅减少 20 %),10 个月时仍有发作,发作频率减少
神经发育	随访至 1 岁 1 个月,期间无发作,运动、语言发育落后	10 岁时随访:语言、运动、智力发育迟滞(Rett 综合征样的临床表现)	—	—	智力残疾	—	—	—	4 个月时仍有癫痫发作,眼神交流不畅;2 岁时全身肌张力减退,发育迟缓	10 月时无注视,不会抓物,不能坐稳

脑电图提示癫痫样放电,未见爆发抑制。0~6 岁格塞尔(GESELL)发育量表提示大运动 46 分,精细动作 50 分,适应性 46 分,语言 55 分,个人社会 37 分,即大运动、精细动作和适应性中度发育迟缓,语言轻度发育迟缓,个人与社会重度发育迟缓。病例重要临床信息时间轴见图 2。

1.6 文献分析

以“KCNQ2”、“c. 917C>T/p. Ala306Val”为检索词,检索 Mastermind, HGMD 和 PubMed 数据库、万方数据库、中国知网,检索时间为建库至 2023 年 10 月,过滤重复引用的文献,共检索到 9 篇文献^[4-12],共报告与本病例携带相同变异(KCNQ2 c.

917C>T p. Ala306Val)的癫痫患儿 9 例(表 1)。这 9 例患儿中只有 1 例患儿采用苯巴比妥、左乙拉西坦、拉莫三嗪联合治疗后癫痫得到控制,但 10 岁时随访发现语言运动、智力发育迟滞^[4]。还有 1 例患儿采用托吡酯、左乙拉西坦治疗效果欠佳,发作频率仅减少 20%^[12]。以“KCNQ2”、“Ketogenic diet”为检索词,检索 PubMed 数据库;以“KCNQ2”、“生酮饮食”为检索词,检索万方数据库和中国知网;检索时间为建库至 2023 年 10 月,迄今为止有 6 篇文献报道了生酮饮食在 KCNQ2-DEE 中的作用^[13-18](表 2),包含本例病例在内,均提示生酮饮食对 KCNQ2 导致的癫痫发作有疗效。

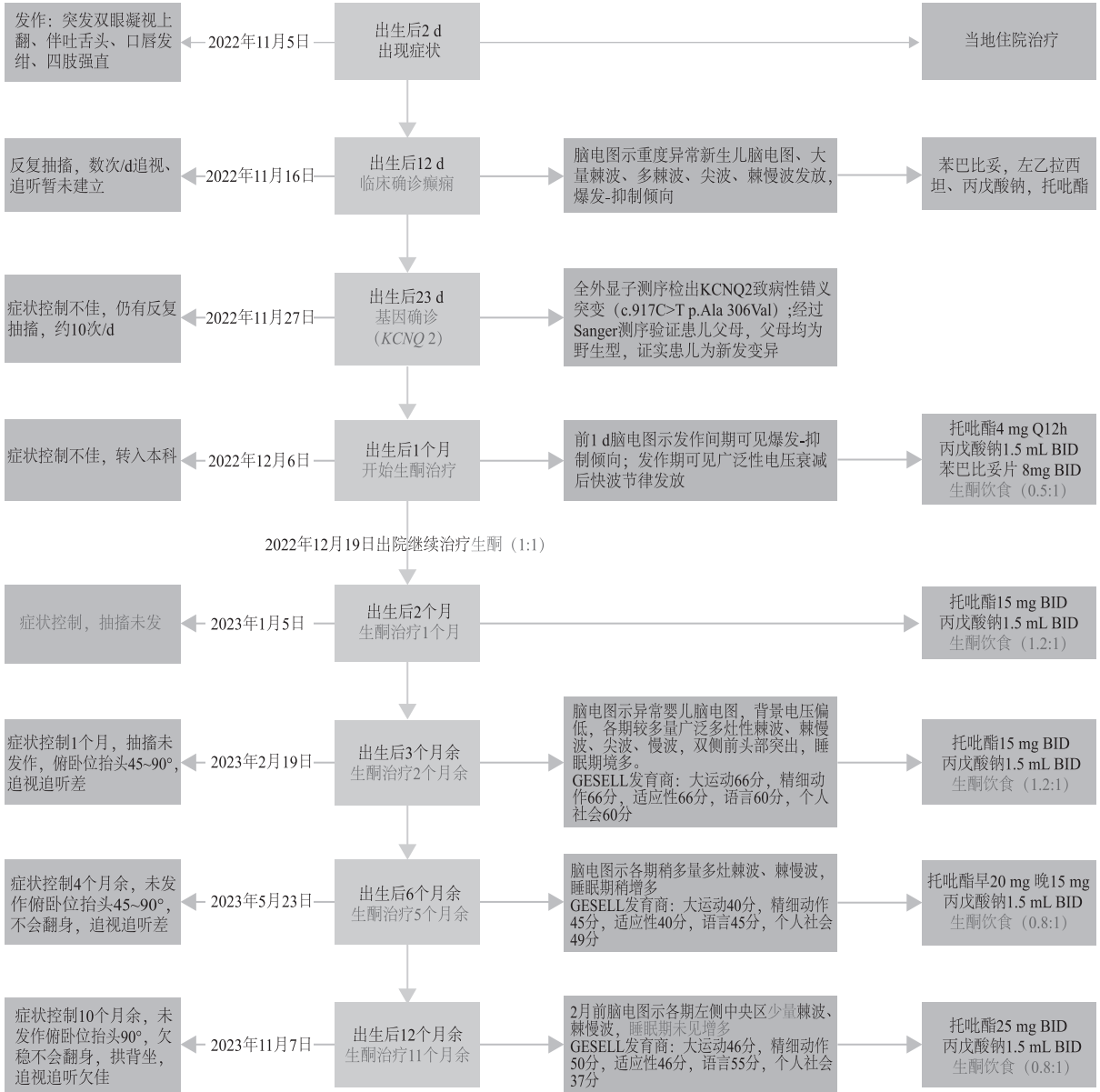


图 2 本研究病例重要临床信息时间轴

表 2 生酮饮食治疗 KCNQ2 型发育和癫痫性脑病患儿的病例报道和系列研究

病例	性别	年龄	起病年龄	EEG	MRI	KCNQ2 变异	初始治疗	生酮饮食开始时间	癫痫控制	神经发育
本病例	女	1 岁 1 个月	2 d	爆发抑制, 多灶棘波	未见异常	新发 c. 917C>T p. Ala306Val	苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸钠、托吡酯	1 个月	生酮治疗 1 个月后再未发作	随访至 1 岁 1 个月, 期间无发作, 运动、语言发育落后
文献 ^[13] , 病例 6 例	-	-	-	-	-	-	-	-	6 例患者中 5 例有效(有效率 83.3%); 生酮饮食治疗 12 个月后癫痫发作减少 90%	随访 1 年癫痫发作频率降低
文献 ^[14] , 病例 1 例	-	2 岁 4 个月	-	-	-	-	苯巴比妥、左乙拉西坦	1.5 个月	生酮饮食治疗后 2 周内无癫痫发作	2 岁 4 个月时有严重发育迟缓
文献 ^[15] , 病例 1 例	男	1 个月 7 d	18 h	左/右侧半球起源的游走至对侧放电	脑深部白质非特异性斑片状区域	新发 c. 740C>T p. Ser247Leu	苯巴比妥、咪达唑仑	13 d	初期有效, 放弃治疗并于 1 个月 7 d 死亡	-
文献 ^[16] , 病例 5 例	女 (3 例) 男 (2 例)	-	3 d (4 例) 35 d (1 例)	全身性强直性发作 (2 例), 全身强直阵挛性癫痫 (2 例), 肌阵挛 (1 例)	-	-	苯妥英钠、奥卡西平、丙戊酸钠、苯巴比妥、托吡酯、左乙拉西坦、氨己烯酸、类固醇	-	4 例患儿癫痫发作减少, 另 1 例不详	智力障碍 (5 例) 小头畸形 (1 例) 缺乏眼神交流 (2 例)
文献 ^[17] , 病例 1 例	男	3 岁 7 个月	3 d	爆发抑制, 高度失律	胼胝体薄	新发 c. 1678G>T p. Arg560Trp	托吡酯、苯巴比妥、氯硝西泮、肾上腺促皮质激素、泼尼松、左乙拉西坦	4.5 个月	生酮饮食治疗 1.5 个月, 后无发作	随访至 3 岁 7 个月, 已 3 年 1 个月无发作, 不会抬头、不会坐、不会说话
文献 ^[18] , 病例 1 例	女	1 岁 10 个月	2 d	多灶性棘波	胼胝体薄	新发 c. 365C>T p. Ser122Leu	3 个月时出现苯巴比妥、丙戊酸盐、咪达唑仑耐药	3 个月	开始生酮饮食治疗后神经系统评分改善; 生酮饮食治疗 6 个月后癫痫发作缓解	1 岁 10 个月时轻度发育迟缓

3 讨 论

KCNQ2 相关的新生儿发育和癫痫性脑病(KC-NQ2-DEE)中癫痫发作对钠通道阻滞剂相对效果较好^[2],但部分病例仍可能对单独或联合使用多种抗癫痫药物效果不佳,探索新的治疗策略尤为重要。

生酮饮食作为一种有效的治疗方法,已在多种难治性癫痫中显示出潜力。本病例及文献分析表明,对于传统药物无效的 KCNQ2-DEE 患儿,生酮饮食不仅能有效控制癫痫发作,还可能改善神经发育预后。生酮饮食的抗癫痫作用机制尚未完全阐明,但可能与改变神经递质水平、调节离子通道、诱导细胞线粒体功能增加、减少氧化应激、诱导脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)以及嘌呤能和 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)神经传递的增加、抑制炎症、改善免疫功能、甚至诱导肠道微生物群的变化有关^[19]。

在 Thompson 等人的病例系列研究中 1 例患有 KCNQ2 型癫痫性脑病的危重症新生儿采用多种抗癫痫药物(苯巴比妥、左乙拉西坦、托吡酯、cloba-zam)治疗难以控制,1.5 个月时接受生酮饮食治疗,

2 周后脑电图立即显示组织改善和癫痫发作缓解^[14]。同样在 1 例合并脓毒性休克的危重症新生儿中多种抗癫痫药(苯巴比妥、苯妥英、咪达唑仑和氯胺酮输注)治疗癫痫都未得到控制,而生酮饮食显示出明显的癫痫发作减少^[15],可见生酮饮食治疗对于新生儿重症监护室(Neonatal intensive care unit, NICU)患儿具有良好的耐受性。Ko 等人报道了 1 组由 6 例携带 KCNQ2 变异的患者组成的队列,接受生酮饮食治疗后的 3、6 和 12 个月的应答率为 83.3%(5/6)^[13]。最近的一项研究报道了 5 例变异未知的 KCNQ2 相关癫痫患者,其中 4 例在生酮饮食结合一种或多种抗癫痫药物(苯妥英钠、奥卡西平、苯巴比妥、丙戊酸钠、左乙拉西坦、托吡酯或氨己烯酸)或类固醇联合治疗的情况下癫痫不再发作^[16]。国内也有 1 例 KCNQ2-DEE 接受生酮饮食治疗的报道,该患儿在前期接受苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸钠、托吡酯治疗后仍然反复发作,在 4.5 个月开始生酮饮食,随访至 3 岁 7 个月,已 3 年 1 个月无癫痫发作,但精神运动发育明显落后^[17]。结合文献中病例和本病例,生酮饮食均表现出明显的疗效。然而这些病例的随访信息有限,结合本病例发现开

始生酮饮食治疗的时间越早,患儿的神经发育水平越接近神经发育里程碑。

关于生酮饮食的有效性和安全性早已有多篇报道。2012 年《Cochrane Review》报道称,生酮饮食的益处与当前抗癫痫药物的益处相当^[20]。在患有难治性癫痫的婴儿中进行生酮饮食已被证明是安全有效的^[21-23]。Klepper 等人描述了 4 例幼儿中使用生酮饮食是安全有效的^[21];Nordli 等人报道称,与年龄较大的儿童相比,生酮饮食对 32 例婴儿具有同等疗效^[22];Kayyali 等人描述了 15 例患有难治性癫痫的婴儿可成功有效地使用生酮饮食治疗^[23]。甚至,Thompson 等人对新生儿重症监护病房的 4 例新生儿脑病和难治性癫痫患儿进行了生酮饮食治疗,结果证明生酮饮食治疗是安全有效的,且新生儿和婴儿的耐受性良好^[14]。但是,在部分患儿中生酮饮食同样会伴随一部分副作用,最常见的副作用是便秘、低血糖和体重减轻^[24]。因此,需要定期监测患儿的代谢特征,以尽可能地减少不良反应,最大限度地改善难治性癫痫患儿的生活质量。本例患儿出生后 34 d 开始生酮饮食,生酮饮食治疗后 29 d 无癫痫发作,在生酮饮食过程中未见明显的不良反应。

综上所述,KCNQ2 基因变异导致的新生儿发育和癫痫性脑病(KCNQ2-DEE)起病早,常用药物控制不佳,会对患儿的神经系统发育造成严重危害。对早发的癫痫患儿应尽早完善遗传学相关检查,当 KCNQ2-DEE 药物控制不佳时可尝试早期应用生酮饮食。本病例为国内生酮最早且有效的 KCNQ2-DEE 病例,且具备随访至 1 岁的完整随访资料,为 KCNQ2-DEE 早期生酮饮食治疗提供一定的临床经验,但是需要更多病例研究或报道来进一步验证此疗效。

参 考 文 献

[1] Kuersten M, Tacke M, Gerstl L, et al. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: a systematic review [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(1): 103628.

[2] Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 685-691.

[3] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.

[4] Hortigüela M, Fernández-Marmiesse A, Cantarín V, et al. Clinical and genetic features of 13 Spanish patients with KCNQ2 mutations [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(2): 185-189.

[5] Rim JH, Kim SH, Hwang IS, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intractable early-onset epilepsy using targeted gene sequencing [J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1): 6.

[6] Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(4): 522-534.

[7] Milh M, Lacoste C, Cacciagli P, et al. Variable clinical expression in patients with mosaicism for KCNQ2 mutations [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(10): 2314-2318.

[8] Sun D, Liu Y, Cai W, et al. Detection of disease-causing SNVs/indels and CNVs in single test based on whole exome sequencing: a retrospective case study in epileptic encephalopathies [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 635703.

[9] Fernández-Marmiesse A, Roca I, Díaz-Flores F, et al. Rare variants in 48 genes account for 42% of cases of epilepsy with or without neurodevelopmental delay in 246 pediatric patients [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1135.

[10] Kothur K, Holman K, Farnsworth E, et al. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy [J]. *Seizure*, 2018, 59: 132-140.

[11] Dimassi S, Labalme A, Ville D, et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome [J]. *Clin Genet*, 2016, 89(2): 198-204.

[12] 方红军, 冯枚, 胡文静, 等. 10 例 KCNQ2 基因突变相关儿童癫痫临床表型与基因型特征分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(11): 816-819.

[13] Ko A, Jung DE, Kim SH, et al. The efficacy of ketogenic Diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 530.

[14] Thompson L, Fecske E, Salim M, et al. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-safety and tolerability [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(2): e36-e39.

[15] Freibauer A, Jones K. KCNQ2 mutation in an infant with encephalopathy of infancy with migrating focal seizures [J]. *Epileptic Disord*, 2018, 20(6): 541-544.

[16] Lee SB, Kim SH, Kim B, et al. Genetic diagnosis and clinical characteristics by etiological classification in early-onset epileptic encephalopathy with burst suppression pattern [J]. *Epilepsy Res*, 2020, 163: 106323.

[17] 胡春辉, 孙丹, 胡家胜, 等. 钾离子通道 KCNQ2 基因突变相关性早发性癫痫脑病 2 例临床报道 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(1): 56-58.

[18] Falsaperla R, Marino SD, Salomone G, et al. Impressive efficacy of the ketogenic diet in a KCNQ2 encephalopathy infant: a case report and exhaustive literature review [J]. *Transl Pediatr*, 2023, 12(2): 292-300.

[19] Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy [J]. *Biomed J*, 2022, 45(1): 19-26.

[20] Martin K, Jackson CF, Levy RG, et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD001903.

[21] Klepper J, Leidecker B, Bredahl R, et al. Introduction of a ketogenic diet in young infants [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2002, 25(6): 449-460.

[22] Nordli DRJ, Kuroda MM, Carroll J, et al. Experience with the ketogenic diet in infants [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(1): 129-133.

[23] Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, et al. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3): 224-227.

[24] Wells J, Swaminathan A, Paseka J, et al. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy-a review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1809.