

个案报道

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002783

RANBP2 基因相关家族性急性坏死性脑病一家系报道及文献复习

吴连洪, 胡 越

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、
儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

A family report of RANBP2 gene-related familial acute necrotizing encephalopathy and literature review

Wu Lianhong, Hu Yue

(Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【中图分类号】R725

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-09-01

急性坏死性脑病(acute necrotizing encephalopathy, ANE)是一种快速进展的、致残率及病死率均高的罕见重症脑病,通常发生于病毒性发热疾病后的低龄儿童,出现惊厥、意识障碍等急性脑病症状,具有典型的影像学特征:对称性多灶性脑损害,主要累及双侧丘脑、侧脑室周围白质、内囊、小脑髓质、脑干等。ANE 包括 2 种临床分型:①孤立性或散发性 ANE;②家族性或复发性 ANE^[1]。2003 年 Neilson 等首次报道了一个多代发病常染色体显性遗传的 ANE 家系,约半数家系成员有复发病程,2004 年将其遗传基因定位于 2q12.1-2q13,当时未明确其突变基因。2009 年发现 RANBP2 基因突变为其易感基因,并将 RANBP2 基因突变相关的 ANE 命名为 ANE1^[2]。随着基因研究的进一步深入,由其他致病基因位点引起的易感性可能将被命名为 ANE2、ANE3 等^[3]。2010 年 Neilson DE^[3]提出 ANE1 诊断标准;2015 年 Singh RR 等^[4]再次修订,提出检测 RANBP2 基因突变的标准(表 1)。尽管近年孤立性急性坏死性脑病报道增多,但国内仅有 1 例关于基因遗传的报道。本文回顾分析重庆医科大学附属儿童医院一个确诊的与 RANBP2 基因相关的 ANE 家系,并就家族性 ANE 的研究现状予以综述,以提高临床医生对该病的早期认识和诊断水平。

作者介绍:吴连洪, Email: wlhchild@163.com,

研究方向:小儿神经系统疾病。

通信作者:胡 越, Email: huyue915@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210412.1728.020.html>

(2021-04-13)

1 临床资料

病例 1 和病例 2 系同父异母兄弟,具体临床表现、实验室检查、治疗经过见表 2。

2 国内外 ANE1 病例回顾并结果总结

自 2009 年首次报道该病以来,截至 2020 年总共报道 34 个家系,明确 ANE1 患者共 66 例[既往文献报道 64 例,本文报道 2 例(不含患儿父亲)]。其中欧美地区 27 家系,亚洲(除中国外)2 家系,澳大利亚 2 家系,中国 3 家系^[5-9]。男女比例 34:32,40 例患者可以确定首发年龄,中位数年龄 1.5 岁(5 个月~40 岁),其中 31 例小于 4 岁,4~18 岁 7 例,大于 18 岁 2 例。

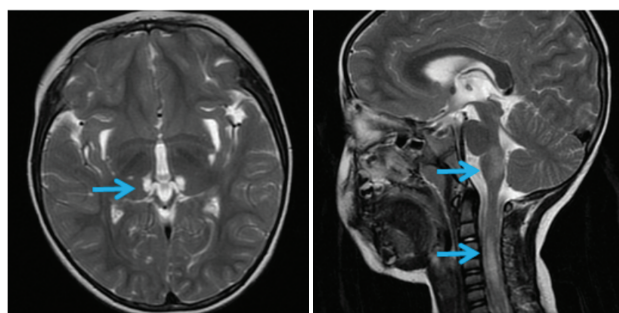
辅助检查:26 次发作(包括复发病程)有病原学依据,甲型流感病毒 14 例,乙型流感病毒 4 例(其中 1 例患者发病同时甲型流感和乙型流感病毒感染),人疱疹病毒 6 型(HHV6)及肺炎支原体各 2 例,副流感病毒、轮状病毒、合胞病毒、大便腺病毒、肠道病毒各 1 例报道。63 次脑脊液检测,脑脊液蛋白升高 49/63(78%),脑脊液轻度细胞增多症(31 次未报道)6/32(19%)。完善头颅影像学检查 73 例(包括复发),61/73(84%)双侧丘脑受累,1/73(1%)单侧丘脑受累;55/73(75%)脑干受累;40/73(55%)屏状核/外囊受累;35/73(48%)内侧颞叶/岛叶皮质受累;33/73(45%)杏仁核/海马/乳突受累;16/73(22%)小脑受累;6/73(8%)基底节受累;6/73(8%)脑室周围白质受累;脊髓 7 例受累。1 例 36 岁 ANE1 女性患者,表现为横断性脊髓炎。

表 1 RANBP2 基因突变相关的 ANE 诊断标准

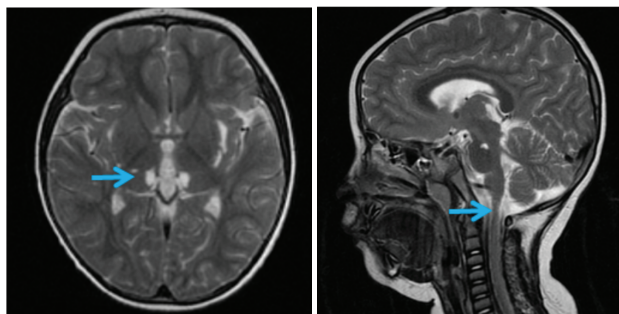
项目	ANE ^a	ANE1 ^a (满足 ANE 诊断标准+下列任意一条)	^b 提议/修订 ANE1 诊断标准及 RANBP2 检测建议
临床表现	发热性疾病 1~3 d 后出现急性脑病 必需指标:意识恶化(甚至昏迷); 支持指标:惊厥	曾有发热引起的脑病(无论是否满足 ANE 诊断标准); 有 ANE 家族史或家族中有因发热引起的脑病;不必为一级亲属,通常为表兄妹;亲属中有下列疾病:病毒性脑炎、无菌性脑膜炎、急性播散性脑脊髓炎、类感染性脑病、“不典型”或“急性”Leigh 综合征。	存在脑病和多灶性神经症状支持性特征;脑病家族史;患者复发事件;既往热性疾病和热性惊厥史
脑脊液检查	脑脊液检查无细胞数量升高,常见脑脊液蛋白水平升高		脑脊液检查无细胞数量升高,蛋白升高(>0.45 g/L)
血清学检查	血清转氨酶不同程度升高,血氨正常		
头颅 MRI	呈对称性、多发病灶 必需部位:双侧丘脑; 支持部位:侧脑室周围白质、内囊、壳核、脑干、小脑	下列任何一个部位出现特征性病变: 内侧颞叶、岛叶、屏状核、外囊、杏仁核、海马、乳头体、脊髓	MRI 表现为对称或不对称改变;外囊、脑干、内侧颞叶/岛叶皮质、伴或不伴丘脑病变

表 2 ANE1 患儿临床表现与实验室检查结果

项目	病例 1		病例 2	
	第 1 次本院住院 (2012 年 10 月)	第 2 次本院住院 (2013 年 11 月)	第 1 次发作 (2016 年 10 月)	第 2 次发作 (2018 年 12 月)
年龄	4 岁 5 个月	5 岁 6 个月	2 岁 5 个月	4 岁 7 个月
个人史	生长发育无异常,既往 1 岁及 3 岁出现发热性脑病病史(具体已不详)		异卵双胞胎之大,围产期及生长发育正常,双胞胎之小为女孩,体健	
家族史	父亲幼时有突发意识不清表现,堂姐有幼年颅脑疾病夭折史			
临床表现	发热、呕吐、口角歪斜、步态不稳	发热、双下肢乏力、意识障碍	发热、呕吐、频繁肢体抖动、惊厥、意识障碍	发热、呕吐、频繁肢体抖动、惊厥、意识障碍
病原学	血清 EV71 抗体 IgM	血清 EB 病毒抗体 IgM(可疑阳性)	未发现	未发现
肝酶(AST/ALT)	ALT;正常 AST;66 U/L	正常	正常	正常
血氨+乳酸	未做	正常	正常	正常
脑脊液检查	常规及生化正常	细胞数正常,蛋白升高;0.54 g/L,寡克隆带正常	细胞数正常,蛋白 0.74 g/L	拒绝
血尿代谢筛查	正常	未做	正常	未做
视觉诱发电位	正常	未做	未做	未做
体感诱发电位	双侧下肢 SEP 中枢性异常;皮层 Pm 波缺失或潜伏期延长,伴 CE-Pm 潜伏期差延长	未做	未做	未做
头颅磁共振	双侧丘脑、岛叶、外囊区及邻近豆状核、下丘脑、脑干及中脑交界处可见大小不等的长 T1 长 T2 囊状信号,小脑齿状核及脑干(以延髓及桥脑为主)可见斑片状稍长 T1 稍长 T2 水肿样信号改变。延髓至颈 7 椎体脊髓阶段水平可见广泛斑片状稍长 T1 稍长 T2 异常信号影(图 1)	①桥脑中脑病变,考虑感染性病变,较前病灶有加重;②基底节、丘脑腔隙性软化灶;③透明隔变异(外院结果)脊髓全段中央见线段稍长 T1T2 信号影	双侧丘脑长 T1 长 T2 信号	①双侧丘脑、桥脑区斑片影,考虑炎性改变可能性大;②双侧外囊、双侧丘脑局部软化灶(图 2)
基因检查	RANBP2(chr2)c.1754C>T(exon12)错义突变,父母拒绝完善		RANBP2(chr2)c.1754C>T(exon12)错义突变,父亲杂合突变,母亲正常,其双胞胎之小(女)拒绝完善基因(图 3、图 4)	
治疗	单磷酸阿糖腺苷抗病毒 左卡尼汀、辅酶 Q10 营养神经 甘露醇降颅压 甲强龙[20 mg/(kg·d)iv,5 d],改口服强的松[1 mg/(kg·d)],丙种球蛋白[2 g/(kg·d),共 2 d]	炎虎宁抗病毒 营养神经 甘露醇降颅压 甲强龙[20 mg/(kg·d)iv,5 d]改口服强的松[1 mg/(kg·d)],拒绝丙种球蛋白	营养神经 甘露醇降颅压 左卡尼汀、辅酶 Q10	单磷酸阿糖腺苷抗病毒 营养神经 左卡尼汀、辅酶 Q10 甲强龙[20 mg/(kg·d)iv,5 d]后改口服强的松[1 mg/(kg·d)]联合丙种球蛋白[2 g/(kg·d),共 2 d]
预后	出院后仅哭哭时口角右偏,步态正常,但走路缓慢等轻微后遗症	出院后患儿遗留严重神经后遗症。患儿于 9 岁再次出现类似脑病表现,外院治疗无效夭折	恢复良好,未遗留明显后遗症	出院后 1 年随访,走路不稳,能步行 10 m 左右,语言能力基本丧失,仅能喊 babamama

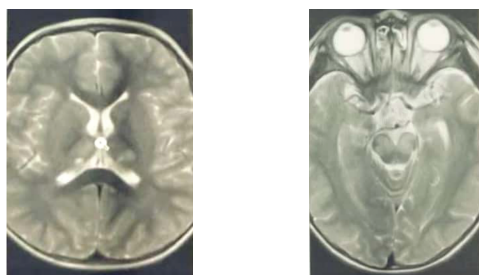


A. 双侧丘脑可见对称长 T2 信号 (箭头所示) B. 脑干 (以延髓及桥脑为主) 至颈 7 椎体脊髓阶段水平可见广泛斑片状稍长 T2 信号 (箭头所示)



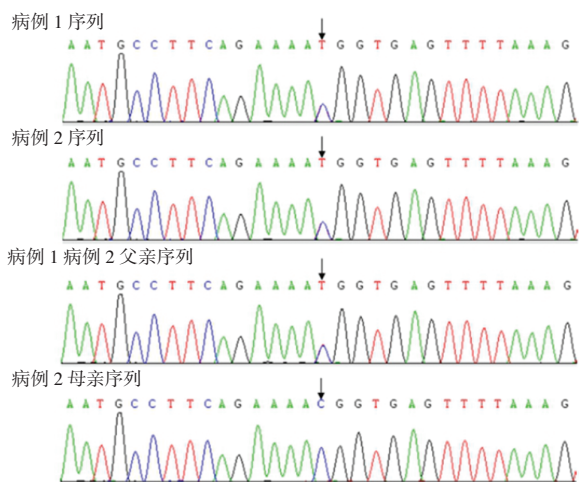
C. 45 d 后, 丘脑未见明显变化 (箭头所示) D. 45 d 后, 脑干异常信号较前减少, 颈段脊髓异常信号吸收 (箭头所示)

图 1 病例 1 第 1 次入院头颅 MRI 表现 (实际为第 3 次发作)



A. 复发可见丘脑稍长 T2 信号 B. 复发可见大脑脚稍长 T2 信号

图 2 病例 2 复发头颅 MRI 表现



注: RANBP2 基因第 12 号外显子第 1754 位碱基由胞嘧啶 (C) 变为胸腺嘧啶 (T)

图 3 家族性急性坏死性脑病一家系 RANBP2 基因突变分析 (箭头示突变)

RANBP2 基因杂合错义突变位点包括(图 5), 60 例 NM 006267.4: c.1754C>T; p.Thr585Met, 2 例为 NM 006267.4: c.2085C>T; p.Thr653Ile; 1 例为 NM 006267.4: c.2094A>G; p.Ile656Val; 1 例为 NM 006267.4: c.3238C>T^[10]; 1 例为 14 号外显子 c.2043G>C(Trp681Cys)^[11]; 有 1 例未说明突变位点^[12]。其中遗传来源 61 例, 自发突变 4 例, 1 例家长拒绝检测自身基因^[5,9,11]。本文 2 例患儿 RANBP2 基因(位于 2 号染色体)1 个变异, 均为 RANBP2(chr2)c.1754C>T(exon12)错义突变, 即 RANBP2 基因热点突变。父亲为杂合突变, 病例 2 母亲为正常。该变异分布率(MAF): 0.00012(exac)。结构预测, 该变异在数据库中有疾病相关性报道, 符合 AD(常染色体显性遗传)疾病发病机制, 父亲、母亲、病例 2 三者符合家系共分离遗传学原则。美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)分级: 变异: c.1754C>T(外显子 12)为可能致病突变; 满足可能致病突变(II)—BP4+PM2+PP(1,4)+PS1。

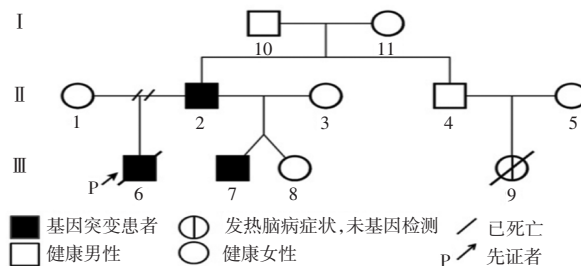


图 4 家族性急性坏死性脑病一家系家系图

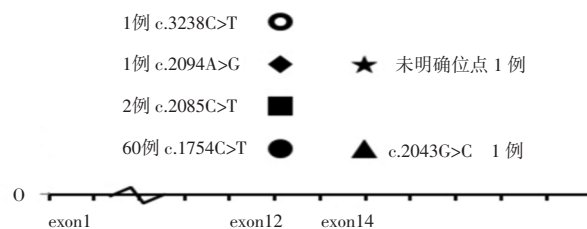


图 5 已报道的 ANE1RANBP2 基因突变位点

临床表现: 几乎所有患儿都有前驱感染(发热、咳嗽、鼻炎等呼吸道感染和呕吐、腹泻等胃肠道感染等), 其后迅速出现脑病症状。60/66(91%)的患者出现不同程度意识障碍, 急性癫痫 41/66 例(62%), 5 例患者有颅神经受累表现(如口角歪斜、凝视性麻痹、外展神经麻痹、吞咽障碍等), 4 例不同程度瘫痪, 4 例共济失调, 2 例感觉异常, 2 例出现眼震。

治疗包括抗病毒、抗感染、抗癫痫、免疫治疗等。23 例有治疗方案报道, 其中 13 例予以呼吸机通气治疗, 1 例血浆置换。15 例患者首次发作启动免疫治疗, 其中 4 例使用激素治疗, 1 例使用丙种球蛋白治疗, 10 例激素联合丙种球蛋白治疗, 有效率(痊愈或轻度后遗症)11/15(73%); 8 例未使用免疫治疗, 有效率 6/8(75%); 4 例患者复发过程中使用免疫治疗, 3 例复发后遗留严重后遗症。

结合本文病例及既往文献,29/66(44%)的患者复发,复发间隔时间3个月至22年,复发次数0~4次。29例复发患者中,15例有复发后随访资料,其中10/15例(67%)复发后遗留严重后遗症甚至死亡(14例复发情况不详)。45例ANE1患儿有随访资料,其中11/45例(24%)痊愈,27/45例(60%)有不同程度神经或认知后遗症甚至植物人状态,7/45例(16%)死亡。

3 讨论

3.1 发病机制

ANE1病因及发病机制并不完全清楚,可能是环境因素与宿主因素(RANBP2基因突变)共同参与^[1]。目前认为前驱病毒感染在ANE1发生过程中起关键作用,最常见病原学包括流感病毒和HHV6,而副流感病毒、肺炎支原体、合胞病毒、轮状病毒、大便腺病毒在文献中也有报道。本研究病例1存在肠道病毒感染,为ANE1扩大病原学谱。因此,流感疫苗的年度接种对ANE罹患者、家庭接触者和护理人员尤其重要。在流感季节,应密切监测任何有与呼吸系统疾病相关的神经系统并发症史儿童,在出现急性呼吸系统疾病时应立即开始抗病毒治疗,并进行流感检测^[13]。

RANBP2基因的致病机制尚不明确。RANBP2基因编码蛋白位于核孔的胞质面,可促进蛋白质进出细胞核,修饰蛋白参与细胞有丝分裂,在神经元细胞能量稳态中起重要作用。当急性感染时,RANBP2核孔破坏引起能量代谢障碍。RANBP2基因虽为本病的致病基因,但其外显率仅为40%,提示单纯基因突变并不一定致病,可能需环境因素协同作用。环境因素(如不同病原和感染途径、感染次数、营养状况等)可能会引起个体之间症状差异;氨基酸改变导致蛋白质错误折叠及功能异常,从而导致温度敏感性下降,那么发热严重程度和持续时间可能与外显率低相关。体细胞基因重组和突变导致免疫球蛋白和T细胞受体多样化,可能参与ANE1的发生^[14]。RANBP2错义突变,可解释75%的复发或家族性ANE患者,部分复发的ANE患者其RANBP2基因检查阴性^[15],提示除了感染、炎症和代谢等后天因素,可能存在其他未知基因参与。一家族性ANE家系中,发现患者有SCN1A基因突变(位点R1575C),提示SCN1A基因的变异可能也是家族性ANE致病机制,但其同样患病妹妹并未携带此基因^[16],故需要更多的证据支持。RANBP2多为遗传突变,但仍存在部分患者自发突变,在自发突变和外显率的影响下,即使在没有家族史或复发病史基础上,影像学怀疑ANE患者均建议早期完善基因检查。RANBP2基因阳性的ANE1病例在欧美、亚洲、澳大利亚均有报道,故基因型的变化并不局限于任何特定的种族或地理位置^[6]。

12外显子c.1754C>T为RANBP2基因突变热点,而2例家庭位点12外显子c.2085C>T,1例位点12外显子c.2094A>G,1例位点12外显子c.3238C>T,1例位点14号外显子c.2043G>C,这5例错义等位基因需要进一步研究证明其在ANE1中的易感性。其中位点14号外显子c.2043G>C患者在

复发2次后死亡;位点c.3238C>T患者痊愈。

3.2 临床表现和影像学特征

ANE1无性别差异。首发年龄以≤4岁婴幼儿为主,青少年或成人(≥12岁)相对少见。目前已知最大首发年龄40岁。脑脊液检查无特异性改变,以蛋白增高为主(49/63例),而细胞增高不明显或仅轻度增高。ANE影像学表现是一个与临床及病理生理改变(脑水肿-点状出血、坏死-退行性改变)相对应的动态过程。头颅MRI检查T2加权像可见累及双侧丘脑、中脑被盖、脑桥、小脑等部位对称性、多灶性异常信号,CT检查可见双侧丘脑低密度灶。ANE1和ANE的临床表现有一定程度的重叠,共同临床表现主要包括三期:①前驱期:典型的儿童感染的症状和体征,通常包括发热、咳嗽、流鼻涕、咽炎、淋巴结肿大、呕吐和(或)腹泻、皮疹等。②急性脑病期:多在前驱期的24~72h迅速加重并出现脑病症状,主要表现为惊厥、意识障碍、局灶性神经功能紊乱,病情迅速发展严重可出现休克、多器官功能衰竭和血管内凝血等症状。③恢复期:ANE的临床病程是暴发性和多样化的,从完全恢复或轻度后遗症到严重后遗症(包括高死亡率),幸存者多留有如四肢瘫痪、精神发育迟滞、癫痫等永久性神经功能损伤,甚至植物人状态。ANE1临床表现较ANE更为多样,RANBP2基因的发现为ANE1临床疾病谱提供了实验室证据。回顾既往病例中,发热性疾病后出现惊厥、不同程度意识障碍、局灶性障碍,共济失调、嘴角歪斜、瘫痪、失语、感觉异常、外展神经麻痹等颅神经或脊髓受累均有报道,此与ANE1影像学更多样相关。除ANE最常累及双侧丘脑、脑干、小脑等外,ANE1还可累及颞叶内侧病变、岛叶、屏状核、外囊、杏仁核、海马、乳头体、脊髓等。Singh RR等^[17]报道一对姐妹有RANBP2基因突变及脑病表现,但影像学表现无典型丘脑对称性病变(无或单侧),预后多数良好,提出仅根据头颅MRI不对称或多灶性病变,临床不能排除ANE1的诊断。本研究中的病例1可见患儿以颅神经及脊髓受累表现起病,而病例2同大多数ANE临床表现相似,病毒性发热疾病后迅速出现惊厥、意识障碍等脑病表现。

3.3 鉴别诊断

ANE诊断需排除其他疾病,包括感染性、代谢性、中毒性、自身免疫性疾病。根据病史、临床特点需与下列疾病鉴别:中毒性休克综合征、溶血性尿毒症综合征、急性脑病综合征、出血性休克、中暑等。根据影像学特点需与以下疾病鉴别:利氏病、戊二酸尿症、甲基丙二酸尿症、韦尼克脑病、急性播散性脑脊髓炎、脑梗死、严重缺氧或创伤性脑损伤、中毒所致对称性基底节坏死;其他导致对称性基底节坏死的疾病,如渗透性髓鞘溶解综合征、长期低血压、海绵状脑白质营养不良、肝豆状核变性、青少年亨廷顿病、纹状体黑质变性、苍白球黑质红核色素变性等。

3.4 治疗

目前尚无特效治疗。而ANE最普遍的假设发病机制是易感个体病毒感染引起的“细胞因子风暴”。根据这一假说,静脉内糖皮质激素、免疫球蛋白或血浆置换可能有效。有报道称ANE在发病后24h内或在未累及脑干患者早期内应

用激素可取得更好的疗效,但是在累及脑干的患者无明显差异,静脉注射免疫球蛋白无明显效果^[17]。尽管没有证据支持 ANE1 是一种免疫介导的疾病,仍有研究启动免疫治疗。ANE1 首次发作启动免疫治疗和未启动免疫治疗有效率差距不大 (73% vs. 75%),因样本量小,未做统计学分析。复发过程启动免疫治疗,75% 的患者遗留严重后遗症。有研究报道在患者复发脑病 24 h 内使用免疫治疗较首发未使用免疫治疗恢复到病前状态时间缩短。有研究认为疾病起病 24 h 内开始予以激素治疗可改善 ANE 预后^[17],既往有 2 例 ANE1 病例在起病 24 h 内使用激素治疗发现恢复到发病前状态时间缩短。1 例 ANE1 患者免疫治疗基础上联合血浆置换,仅遗留轻度后遗症。

3.5 预后

对以往 ANE1 病例回顾总结可知:45 例 ANE1 患儿有随访资料,其中 11/45 例 (24%) 痊愈,27/45 例 (60%) 有不同程度神经或认知后遗症甚至植物人状态,7/45 例 (16%) 死亡,提示 ANE1 预后差异较大,但总体预后不佳。与 ANE 比较,ANE 预后更差,死亡率高达 30%,死亡多发生在发热开始几天内,存活者多遗留不同程度的后遗症,只有不到 10% 的患者可以完全恢复^[18]。有报道显示 ANE 未累及脑干者预后较好^[19],尚无研究提及 ANE1 预后是否和脑干受累有关。本研究中的病例 2 复发后,随着脑干受累,临床症状也随着病变范围的扩大而加重,预后较首次明显变差。RANBP2 基因参与 ANE,是否对 ANE 预后有影响尚不明确。一项 10 例 RANBP2 基因阳性的家族性或复发性 ANE 患者与 9 例 RANBP2 基因阴性的家族性或复发性 ANE 患者比较,首次发作严重后遗症甚至死亡比例为 20% vs. 55%,可知后者预后更差^[20]。本回顾性研究发现,9 例大于 4 岁的患者中,4 例痊愈,3 例遗留轻度后遗症,2 例遗留重度后遗症,痊愈或者轻度后遗症比例为 78%;31 例小于 4 岁的患者中,5 例痊愈,8 例轻度后遗症,10 例严重后遗症,死亡 7 例,痊愈或者轻度后遗症比例为 43%,提示大年龄可能预后较好。本家系中 2 名患儿初次发作后恢复尚可,多次复发后遗留严重后遗症甚至死亡,表明复发可能与预后差相关,67% 的患者在复发后遗留严重后遗症甚至死亡。

综上所述,ANE1 十分罕见且进展迅速,临床表现及影像学较一般 ANE 更为多样,临床考虑 ANE1 的患者应尽早完善基因检查,特别是有复发和家族史的患者。ANE1 复发可能与预后不良相关。本研究结果可帮助临床医生提高对此疾病的认识,尽早明确诊断,以促使患者早期治疗及遗传咨询,尽量减少复发。

参 考 文 献

[1] 朱红敏,刘智胜. 急性坏死性脑病临床影像表现[J]. 中华儿科杂志,2017,55(11):865-868.
[2] Wu X, Wu W, Pan W, et al. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015:792578.

[3] Neilson DE. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy[J]. Curr Opin Pediatr, 2010, 22(6):751-757.
[4] Singh RR, Sedani S, Lim M, et al. RANBP2 mutation and acute necrotizing encephalopathy: 2 cases and a literature review of the expanding clinico-radiological phenotype[J]. Eur J Pediatr Neurol, 2015, 19(2):106-113.
[5] Neilson DE, Adams MD, Orr CM, et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2[J]. Am J Hum Genet, 2009, 84(1):44-51.
[6] Sondhi V, Chakrabarty B, Kumar A, et al. RANBP2 mutation in an Indian child with recurrent acute necrotizing encephalopathy[J]. Brain Dev, 2016, 38(10):937-942.
[7] Lee YJ, Hwang SK, Lee SM, et al. Familial acute necrotizing encephalopathy with RANBP2 mutation: the first report in Northeast Asia[J]. Brain Dev, 2017, 39(7):625-628.
[8] 朱金兰, 黄铁栓, 段 婧, 等. RANBP2 基因突变导致的家族性急性坏死性脑病一家系报道[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(21):1672-1675.
[9] Huang X, Li Y, Yu Y, et al. Human herpesvirus 6-associated acute necrotizing encephalopathy in an infant with a mutation in the RANBP2 gene[J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(8):1308-1310.
[10] Loh NR, Appleton DB. Untreated recurrent acute necrotizing encephalopathy associated with RANBP2 mutation, and normal outcome in a Caucasian boy[J]. Eur J Pediatr, 2010, 169(10):1299-1302.
[11] Sell K, Storch K, Hahn G, et al. Variable clinical course in acute necrotizing encephalopathy and identification of a novel RANBP2 mutation[J]. Brain Dev, 2016, 38(8):777-780.
[12] Wolf K, Schmitt-Mechelke T, Kollias S, et al. Acute necrotizing encephalopathy (ANE1): rare autosomal-dominant disorder presenting as acute transverse myelitis[J]. J Neurol, 2013, 260(6):1545-1553.
[13] Howard A, Uyeki TM, Fergie J. Influenza-associated acute necrotizing encephalopathy in siblings[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018, 7(3):e172-e177.
[14] Soriano-Ramos M, Navarro-Abia V, Enamorado NN, et al. Steroids for familial acute necrotizing encephalopathy: a future investment? [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 174(11):134-136.
[15] Lee JH, Lee M, Lee J. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a Korean child: the first non-Caucasian case[J]. J Child Neurol, 2012, 27(10):1343-1347.
[16] Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, et al. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy[J]. Epilepsia, 2012, 53(3):558-564.
[17] Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin[J]. Brain Dev, 2009, 31(3):221-227.
[18] 金瑞峰. 急性坏死性脑病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(24):1848-1853.
[19] Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, et al. A severity score for acute necrotizing encephalopathy[J]. Brain Dev, 2015, 37(3):322-327.
[20] Nishimura N, Higuchi Y, Kimura N, et al. Familial acute necrotizing encephalopathy without RANBP2 mutation: poor outcome[J]. Pediatr Int, 2016, 58(11):1215-1218.

(责任编辑:唐秋姗)