

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002577

GLRB 基因变异所致新生儿过度惊吓反应症的临床及分子遗传学分析并文献复习

叶正蔚, 悦 光

(电子科技大学医学院附属妇女儿童中心医院 成都市妇女儿童中心医院新生儿科, 成都 611731)

【摘要】目的:对成都市妇女儿童中心医院 1 例新生儿过度惊吓反应症的临床及遗传学特点进行分析报道,并进行文献复习,探讨该病新生儿期的早期诊断及治疗方案。**方法:**对 2019 年 9 月在成都市妇女儿童中心医院新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)就诊的过度惊吓反应症患儿的临床诊疗过程及基因检测结果进行分析总结。并以“新生儿过度惊吓反应症”“neonatal hyperekplexia”“newborn”“startle disease”为检索词查询万方、PubMed 数据库(建库起至 2019 年 9 月),对国内外早期诊断病例(2 个月以内,基因检测阳性)进行总结分析。**结果:**本例及文献检索共纳入 19 例进行合并分析。所有患儿均在新生儿期起病,对不可预知的刺激发生过度惊吓反应,57.8% 的患儿发生需要复苏的强直窒息发作。全部病例叩鼻试验阳性,脑电图和头颅影像学无特异性异常。氯硝西洋对此病有较好疗效。维杰瓦诺策略(Vigerano manoeuvre)可缓解急性发作。本例患儿全外显子组基因测序检测到符合临床提示的基因变异。基因突变 GLRB c.844_846delGTT p.(Val282del) 源于父亲;GLRB c.527G>A p.(Arg176Lys)源于母亲。纳入病例中的 73.6% 为 GLRA1 变异,15.8% 为 SLC6A5 变异,10.5% 为 GLRB 变异。**结论:**本例患儿具有过度惊吓反应症的典型临床表现,通过基因突变分析发现了与此病相关的 GLRB 变异。该病可以治疗但容易误诊,常在新生儿期发生危及生命的全身僵硬及窒息发作,提示早期诊断非常重要。叩鼻试验阳性可作为诊断的特征性线索。因涉及多个基因,可采用全外显子二代基因测序。氯硝西洋对此病有较好疗效,具体用药剂量及时间尚需进一步临床研究。

【关键词】新生儿;惊吓反应;基因;GLRB;氯硝西洋**【中图分类号】**R114**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-01-08

Clinical and genetic analysis of neonatal hyperekplexia caused by GLRB mutations and its literature review

Ye Zhengwei, Yue Guang

(Department of Neonates, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China)

【Abstract】Objective: To report the clinical and genetic features of a newborn with hyperekplexia, to review the related literature and to investigate the early diagnosis and treatment of neonatal hyperekplexia. **Methods:** The clinical and genetic data of a newborn diagnosed with hyperekplexia, who was admitted to our NICU in September, 2019, was analyzed. In addition, key words including “Neonatal hyperekplexia”, “newborn” and “startle disease” were searched in Wan Fang and PubMed database (from establishment to September, 2019), and cases with early diagnosis at home and abroad (within 2 months) were summarized and analyzed by positive gene test. **Results:** A total of 19 cases (one case in our hospital and 18 cases from reports) were analyzed. Onset of all patients was in the neonatal period, and patients had excessive startle response to unpredictable stimulation, among which 57.8% patients (including one patient in our hospital) had tonic-apneic spells requiring resuscitation. All cases were positive in nose-tapping test, and there was no specific abnormality in EEG and cephalography. Clonazepam has a good effect on this disease. Vigerano manoeuvre was able to alleviate the acute attack. In our report, gene variation detected by all exon gene sequencing was consistent with clinical condition. The gene mutation GLRB c.844_846delGTT p.(Val282del) originated from father and GLRB c.527G>A p.(Arg176Lys) from mother. A total of 73.6% included patients were GLRA1 mutations, 15.8% SLC6A5 mutations and 10.5% GLRB mutations. **Conclusion:** Patient

作者介绍:叶正蔚, Email: 13980562764@139.com,

研究方向:新生儿重症医学。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200619.1515.012.html>

(2020-06-22)

in this study has the typical clinical manifestation of hyperekplexia and gene mutation analysis demonstrates that it is correlated with GLRB mutation. The disease can be treated but usually be misdiagnosed, often occurs life-threatening systemic

stiffness and apnoea attack in the neonatal period, suggesting the importance of early diagnosis. The positive result of nose-tapping test can be used as the characteristic clue of diagnosis. Because multiple genes are involved, the whole exon second generation gene can be sequenced. Clonazepam has a good effect on this disease, but the accurate dosage and time need further clinical study.

[Key words] newborn; hyperekplexia; gene, GLRB; clonazepam

过度惊吓反应症(hyperekplexia, 在线人类孟德尔遗传数据库编码:149400)是一种罕见的遗传性神经系统疾病, 又称遗传性惊吓病, 可为常染色体显性或隐性遗传^[1-3]。本病常在新生儿期或宫内发病。临床特点为对不能预期的视觉、听觉或触觉刺激所产生的过度惊吓反应。新生儿期表现为刺激后肢体震颤、肌张力增高、全身强直, 严重时可导致呼吸抑制、窒息甚至死亡。年长儿则主要表现为惊吓后反复摔倒和步态异常^[1-11]。本病是可以治疗的遗传病, 但在新生儿期明确诊断的报道罕见。国内目前尚无新生儿科报道病例, 国外文献也通常为神经内科医生报道。临床对此病认识不足, 极易误诊为新生儿脑病、癫痫、破伤风等, 不能得到正确的治疗, 严重者可能猝死。此病的最常见致病基因为甘氨酸受体 $\alpha 1$ 亚基(GLRA1)基因, 此外还有甘氨酸转运蛋白 2 (SLC6A5)及甘氨酸受体 β 亚基(GLRB)基因等^[1-3]。现对成都市妇女儿童中心医院新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)诊断的 1 例 GLRB 基因突变导致的过度惊吓反应症新生儿进行临床诊疗过程及遗传学分析, 并进行相关文献复习, 以期提高对此病临床及基因诊断的认识, 探索新生儿及小婴儿期的早期合理治疗, 改善预后。

1 病例资料

1.1 临床资料

1.1.1 临床特征 患儿, 男, 5 h 14 min, 以“发绀 2 次”为主诉入院。系足月, 因“妊娠合并子宫肌瘤”在成都市妇女儿童中心医院剖宫产出生, Apgar 评分 10-10-10 分, 出生体质量 3 840 g, 生后母婴同室。患儿母亲在本院规律产检, 自诉孕后期有频繁的“抖动样胎动”。父母非近亲, 否认家族中有惊厥及癫痫病史。患儿于出生 3 h 出现全身僵硬、发绀, 反复 2 次后收入 NICU 住院。查体时轻微触碰即有肢体抖动、全身僵硬, 持续数十秒至数分钟, 伴有呼吸抑制及发绀, 可自行缓解。入院后症状持续存在, 每日发作频繁。入院第 19 天发生需要复苏的强直窒息发作。

1.1.2 实验室检查 血便常规、血生化、脑脊液检查无异常。头颅 CT、MRI、MRA 均无明显异常。床旁振幅整合脑电图视频监测中见多次肢体强直及发绀, 但同期未见惊厥发作波

形。2 次长程脑电图未见痫样放电, 1 次查见右或左额极额中央区少量尖波散发。遗传代谢筛查无异常。癫痫相关基因测序未见明确致病变异。

1.1.3 治疗方式及随访 先后给予大剂量维生素 B₆ 诊断性治疗、苯巴比妥钠首剂 20 mg/kg 静脉输注, 苯巴比妥片 5 mg/(kg·d)维持止惊、左乙拉西坦口服液 0.76 mL 口服, 抗癫痫治疗 2 次/d, 未见好转。入院第 19 天, 患儿再次出现全身僵硬, 呼吸暂停持续不能缓解以致窒息, 予插管后呼吸机治疗 5 d。期间给予咪达唑仑 400 μ g/(kg·min)维持, 仍可见刺激后肢体抖动。患儿共住院治疗 1 个月 2 d, 后期临床发作减少, 症状渐趋减轻。在追加患儿及其父母全外显子测序检查后, 签字自动出院。出院 10 d 基因检测报告返回后, 对家属及后续治疗医生进行告知与沟通。患儿已到本地另一医院儿童神经内科继续治疗。根据基因报告提示行叩鼻试验阳性(轻轻叩击患儿鼻尖、诱发出面部肌肉收缩同时伴有头部后仰及全身僵硬的表现)。给予小剂量氯硝西泮(0.01 mg/kg 起始, 逐渐加量)治疗后无明显好转, 再次出现窒息发作, 继发呼吸衰竭, 需行呼吸机治疗。

1.2 基因突变分析

为明确刺激后过度惊吓的病因, 对患儿及其父母进行全外显子组基因测序。签署知情同意后, 利用患儿行癫痫相关基因测序的剩余 DNA 标本, 同时抽父母外周血 5 mL 外送四川金域医学检验中心检测。通过高通量测序技术(二代测序)进行全外显子组测序检测。

1.3 检测结果

检测到受检者携带 GLRB 基因上 2 个临床意义未明的杂合变异; 结合父母相应位点检测结果, 上述变异分别遗传自父亲与母亲, 符合常染色体隐性遗传模式。

其中 GLRB 4q32.1 NM_000824.4 Exon8 c.844_846del-GTT p.(Val282del)源于母亲。该变异为微小缺失突变(预计会使所编码的蛋白质第 282 位氨基酸残基 Val 缺失)。GLRB 基因编码的蛋白为甘氨酸受体 β 亚基, 甘氨酸受体由 α 亚基和 β 亚基构成, 具有神经递质门控离子通道的功能, 介导脊髓和中枢神经系统其他区域的突触后抑制; 该变异位于蛋白的第一个跨膜结构域(TM1)中, 在进化上相对保守。该变异未见文献报道, 但文献报道在一名德国的过度惊吓反应症患者中检测到该变异位点附近的微小缺失变异 p.Ser284del, 功能学研究显示 p.Ser284del 影响了蛋白的正常结构及功能^[12]。

GLRB 4q32.1 NM_000824.4 Exon5 c.527G>Ap.(Arg176Lys)源于父亲。该变异为错义突变(预计会使所编码的蛋白质第 176 位氨基酸残基由 Arg 突变为 Lys), 且该变异位于外显子与内含子交界处(软件预测极有可能影响 mRNA 剪接)。该变

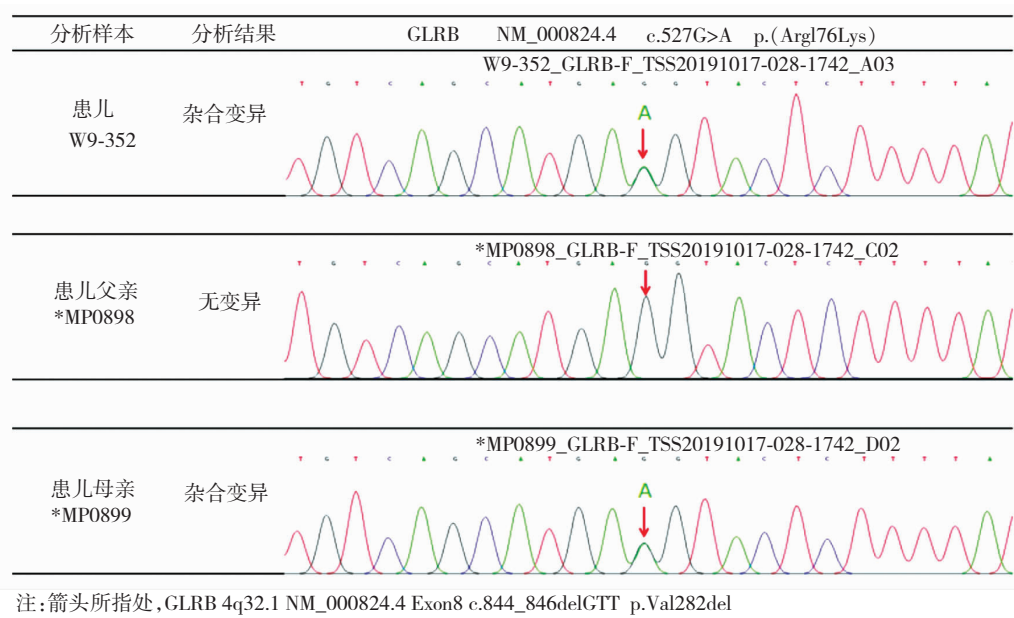


图 1 源于母亲的微小缺失突变

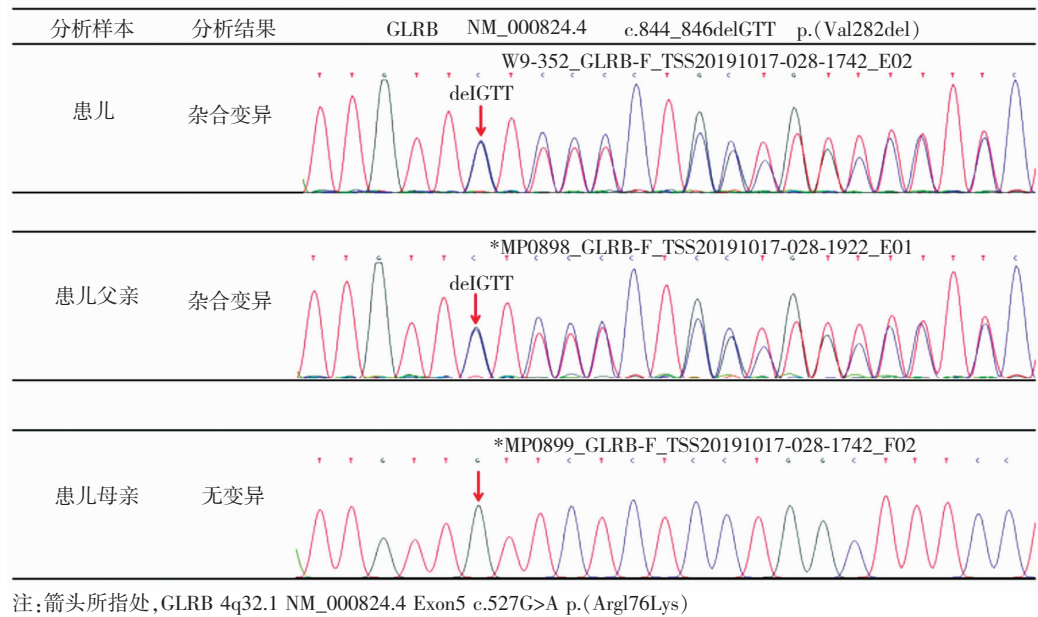


图 2 源于父亲的错义突变

异未见文献报道,并且在人群中罕见。多个生物信息学软件预测其有致病可能。

本例过度惊吓反应症患儿及其父母 GLRB 基因测序结果如图 1、图 2 所示。

2 文献复习

以“新生儿过度惊吓反应症”“neonatal hyperekplexia”“newborn”“startle disease”为检索词查询万方、PubMed 数据库(建库起至 2019 年 9 月),共检索出 101 篇相关文献及报道(均为英文文献)。阅读摘要后筛选 11 篇 29 例 2 个月内早期诊断过度惊吓反应症病例。进一步阅读全文,纳入 5 篇^[3-7]共 18

例有基因检测阳性结果的病例,与本病例合并共 19 例进行总结(表 1、表 2)。

3 讨论

过度惊吓反应症是一种较为罕见的遗传性神经系统疾病,至今国内报道的基因确诊病例仅 6 例(其中大陆地区分别报道 1 例 GLRB 突变病例^[8]和 1 例 GLRA1 突变^[9])。本病是由于甘氨酸能神经传递相关的基因突变,损伤了抑制性神经传导途径,刺激兴奋性神经传导系统,从而导致过度惊吓^[1-3]。目前

表 1 本例患儿及 5 篇文献报道的 18 例患儿临床特征

患儿	发病时间	宫内过度活动	惊吓反应/强直-窒息	叩鼻试验	伴随表现	EEG	头颅影像学	氯硝西洋治疗及随访
本例	出生 3 h	有	有/有	+	/	局灶尖波	头颅 B 超 \ CT\MRI\MRA(-)	症状持续,用药小于 1 周,加量过程出现强直窒息再发作
1 ^[3]	出生 4 d	/	有/无	+	气胸、髋关节脱位	-	头颅 B 超 \MRI(-)	未用药,症状持续
2 ^[4]	出生 1 d	有	有/有	+	语言运动发育延迟	-	/	症状缓解,用药至 6 个月。维吉瓦诺策略有效
3 ^[5]	出生 2 d	/	有/有	+	/	-	头颅 B 超 \CT(-)	症状缓解,用药至 2 岁,不能耐受高剂量,减量后窒息发作。维吉瓦诺策略有效
4 ^[6]	新生儿期	/	有/无	+	脐疝	-	头颅 CT\MRI(-)	症状缓解,用药至 8 个月
5 ^[6]	新生儿期	/	有/无	+	脐疝、发育延迟	-	头颅 CT\MRI(-)	症状缓解,用药至 3 岁
6 ^[6]	新生儿期	/	有/无	+	脐疝	-	头颅 CT\MRI(-)	未用药,症状持续
7 ^[6]	新生儿期	/	有/无	+	脐疝	-	头颅 CT\MRI(-)	症状缓解,用药至 4 岁
8 ^[6]	新生儿期	/	有/无	+	脐疝	-	头颅 CT\MRI(-)	症状消失,用药至 2 岁停药
9 ^[6]	新生儿期	/	有/无	+	/	-	头颅 CT\MRI(-)	症状消失,用药至 3 岁停药
10 ^[6]	新生儿期	/	有/无	+	脐疝、髋关节脱位	-	头颅 CT\MRI(-)	症状缓解,用药至 6 岁
11 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	学习困难	-	头颅 MRI(-)	症状缓解,用药至 9 岁。停药失败,出现雕像样跌倒
12 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	学习困难	-	头颅 MRI(-)	症状缓解,用药至 11 岁。停药失败,强直窒息再发作
13 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	/	-	头颅 MRI(-)	症状缓解,用药至 8 岁。停药失败,强直窒息再发作
14 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	语言发育迟滞	局灶尖波	头颅 MRI(-)	症状缓解,用药至 9 岁。停药失败,强直窒息再发作
15 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	语言发育迟滞、学习困难	-	头颅 MRI(-)	症状缓解,用药至 9 岁。停药失败,雕像样跌倒
16 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	/	-	头颅 MRI(-)	症状消失,用药至 3 岁停药
17 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	/	-	头颅 MRI(-)	症状消失,用药至 3 岁停药
18 ^[7]	新生儿期	不详	有/有	+	/	-	头颅 MRI(-)	症状消失,用药至 3 岁停药

表 2 本例患儿与 5 篇文献 18 例患儿的遗传及分子学特征

患儿	性别	近亲/家族史	致病基因	变异位点	遗传方式
本例	男	否/无	GLRB	复合杂合突变 p.(Val282del)*p.(Arg176Lys)	AR
1 ^[3]	男	否/无	GLRA1	杂合错义突变 c.211A/T, p.Ile71Phe	新发突变 AD
2 ^[4]	女	是/有	SLC6A5	纯合无义突变 R439X	不详
3 ^[5]	男	是/无	GLRA1	纯合突变 C.G1555A>P.R392H	新发突变
4 ^[6]	男	否/有	GLRA1	杂合突变 c.271G>A (p.R271Q)	AD
5 ^[6]	男	否/有	GLRA1	杂合突变 c.271G>A (p.R271Q)	AD
6 ^[6]	女	否/有	GLRA1	杂合突变 c.272G>C (p.A272P)	AD
7 ^[6]	女	否/有	GLRA1	杂合突变 c.271G>A (p.R271Q)	AD
8 ^[6]	男	否/有	GLRA1	杂合突变 c.271G>A (p.R271Q)	AD
9 ^[6]	女	否/有	GLRA1	杂合突变 c.271G>A (p.R271Q)	AD
10 ^[6]	女	否/无	GLRA1	杂合突变 c.279A>G (p.Y279C)	AD
11 ^[7]	男	是/无	GLRA1	纯合突变 p.G254D	AR
12 ^[7]	男	是/有	GLRA1	复合纯合突变 p.Y197*p.Y202*	AR
13 ^[7]	女	是/无	GLRA1	纯合突变 p.Y197*	AR
14 ^[7]	男	是/无	GLRA1	纯合突变 P.G254D	AR
15 ^[7]	男	是/有	GLRA1	纯合突变 P.G254D	AR
16 ^[7]	女	是/有	GLRB	纯合突变 P.G470C	AR
17 ^[7]	男	是/有	SLC6A5	纯合突变 P.G225R	AR
18 ^[7]	男	是/有	SLC6A5	纯合突变 P.G297*	AR

注:AR,常染色体隐性遗传;AD:常染色体显性遗传

发现主要有 3 种基因突变可导致此病^[1-3]。文献报道以 GRLA1 为最常见的致病基因,编码甘氨酸受体 $\alpha 1$ 亚基,约占发病人群的 80%,与本文统计相近。其次为 SLC6A5 基因,编码甘氨酸转运蛋白 2。第 3 个主要致病基因为 GLRB 基因,编码甘氨酸受体 β 亚基^[12]。此外还有本病阳性率较低的 GPHN 及 ARHGEF9 基因突变^[1-3]。以上前 3 种基因突变均可作为常染色体显性遗传或隐性遗传^[1-2]。不同文献报道中,常染色体显性遗传和隐性遗传所占比例不尽相同^[1-2,6-7],可能存在种族差异。本例患儿携带 GLRB 基因复合杂合突变, c.844_846delGTT p.(Val282del) 微小缺失突变和 c527G>Ap.(Arg176Lys) 错义突变为目前国际上尚未报道的新突变,分别遗传自表型正常的母亲和父亲,符合常染色体隐性遗传方式。本病例的诊断过程提示,采用全外显子的二代测序技术对涉及多个基因的遗传病的诊断可能更为有益。

本病新生儿期的典型临床表现为对不能预期的声、光、触觉等刺激表现出过度的惊吓反应,如肢体抖动、全身僵硬。通常在出生不久甚至是宫内起病。致命的强直-窒息发作也常在新生儿或婴儿时期发生^[1-11],早期常常误诊为脑病、癫痫、破伤风等,不能得到正确的治疗,死亡风险极高。本例患儿一直以“惊厥待查”思路进行诊治,初期也只做了惊厥相关基因检测,延至 1 个月 12 d 方明确诊断,期间出现了需要上呼吸机复苏的严重事件。

本病的特征性鉴别方法为叩鼻试验^[1-11,13-17]。本文 19 例患儿全部为阳性,可以将此检查作为早期诊断的线索,并进一步行基因检测。本病发作时一般不合并有脑电图的异常^[3-7,10,13,17],头颅影像学无异常^[3-7,14]。由于反复惊吓反应导致的腹压增高,易合并脐疝、腹股沟疝、髋关节脱位等^[3,6]。此外,本例及部分确诊病例在宫内有过度胎动的表现^[1-2,4,7],应引起产科医生重视,可作为产前基因检测的线索之一。

此病一般预后良好,氯硝西洋是治疗此病最有效的药物^[1-11,14]。本文中 17 例患儿使用了此药,16 例患儿惊吓及肌肉僵硬均有不同程度缓解,5 例顺利停药,用药剂量从 0.01 mg/(kg·d) 逐步增加至 0.2 mg/(kg·d)。本例患儿加量过程中再次出现窒息发作。另 1 例患儿出现加量后用药不耐受,表现为嗜睡不能进食,减量后又再次出现强直窒息发作^[4]。停药后分别有 3 例出现强直窒息再现,2 例出现雕像样摔倒^[7]。故用药剂量及何时停药尚需进一步临床研究。对惊吓后强直-窒息发作,维吉瓦诺策略可

缓解发作并降低死亡率^[4-5,10-11]。此操作简单易行,除医护人员外,患儿家长也应接受培训并掌握该操作。

参 考 文 献

- [1] Bode A, Lynch JW. The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function[J]. Mol Brain, 2014, 7(1): 2.
- [2] Thomas RH, Chung SK, Wood SE, et al. Genotype-phenotype correlations in hyperekplexia: apnoeas, learning difficulties and speech delay[J]. Brain, 2013, 136(10): 3085-3095.
- [3] Horváth E, Farkas K, Herczegfalvi A, et al. Identification of a novel missense GLRA1 gene mutation in hyperekplexia: a case report[J]. J Med Case Rep, 2014, 8(1): 233.
- [4] Mineyko A, Whiting S, Graham GE. Hyperekplexia: treatment of a severe phenotype and review of the literature[J]. Can J Neurol Sci, 2011, 38(3): 411-416.
- [5] Hmami F, Wood SE, Chaouki S, et al. Neonatal hyperekplexia with homozygous p.R392H mutation in GLRA1[J]. Epileptic Disord, 2014, 16(3): 354-357.
- [6] Mine J, Taketani T, Yoshida K. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia[J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(4): 372-377.
- [7] Masri A, Chung SK, Rees MI, et al. Hyperekplexia: report on phenotype and genotype of 16 Jordanian patients[J]. Brain Dev, 2017, 39(4): 306-311.
- [8] 李慧, 杨志仙, 薛姣, 等. 过度惊吓反应症一例的临床及分子遗传学分析并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(2): 120-124.
- [9] 陶东英, 孙桂莲, 杨志亮, 等. 过度惊吓反应症 1 例临床及分子遗传学分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(12): 945-946.
- [10] Luat AF, Deepak K, Lalitha S. Paroxysmal nonepileptic events in infancy, childhood, and adolescence[J]. Pediatr Ann, 2015, 44(2): e18-23.
- [11] Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn[J]. Brain Dev, 2015, 37(9): 833-839.
- [12] Chung SK, Bode A, Cushion TD, et al. GLRB is the third major gene of effect in hyperekplexia[J]. Human Mol Genet, 2013, 22(5): 927-940.
- [13] Ozkiraz S, Gokmen Z, Orün UA, et al. Sinus node paucity in hyperekplexia[J]. Indian Pediatr, 2010, 47(12): 1066-1068.
- [14] Cross HJ. Differential diagnosis of epileptic seizures in infancy including the neonatal period[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2013, 18(4): 192-195.
- [15] Seidahmed MZ, Salih MA, Abdulbasit OB, et al. A novel syndrome of lethal familial hyperekplexia associated with brain malformation[J]. BMC Neurol, 2012, 12(1): 125.
- [16] Hussain S, Prasad M, Rittey C, et al. A startling case of neonatal hyperekplexia responsive to levetiracetam: a new alternative in management?[J]. J Child Neurol, 2013, 28(11): 1513-1516.
- [17] Demir N, Doğan M, Yılmaz S, et al. A confusing coincidence: neonatal hypoglycemic seizures and hyperekplexia[J]. Case Rep Med, 2014, 2014(4): 595412.

(责任编辑:唐秋姗)