

PPP2R5D 基因突变相关性癫痫一例

· 病例报告 ·

郑小兰, 林彩梅

作者单位: 361000 福建,厦门市儿童医院神经内科

作者简介: 郑小兰(1988-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:小儿神经内科疾病诊治。E-mail:835129772@qq.com

通讯作者: 林彩梅(1972-),女,大学本科,学士学位,副主任医师,研究方向:小儿神经内科疾病诊治。E-mail:37940232@qq.com

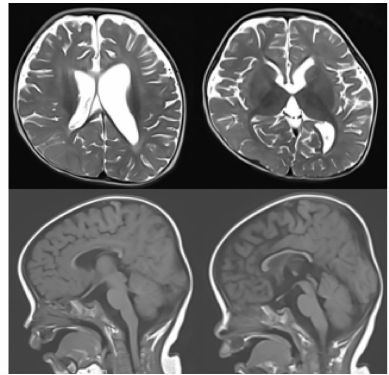
[关键词] 癫痫; PPP2R5D 基因; 突变

[中图分类号] R 742.1 [文章编号] 1674-3806(2020)09-0930-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.09.21

1 病例介绍

患儿,男,9月6d,间断抽搐2个月。发作形式以局灶性发作为主,表现为突发双眼发呆、左眼眼眶发红,流眼泪,流涎,伴(或不伴)左上肢抖动,伴(或不伴)意识丧失,严重时进展为全面性发作、丛集性发作(1天多至20余次,多数为每次数十秒)、2次癫痫持续状态发作(最长可达2h),呕吐、腹泻或发热诱因时抽搐增多。既往史:出生后4个月抬头不稳,诊断“发育迟缓”,多次外院行康复锻炼。出生史:患儿系第4胎第2产,孕38周顺产,出生体重3400g, Apgar 评分不详,否认窒息抢救史。第一胎姐姐5岁,体健,第二胎、第三胎孕早期无胎心。生长发育史:出生后6个月抬头稳,出生后9个月抽搐发作频繁后出现抬头不稳,目前不能翻身,独坐不稳,3个月会咿呀发音,4个月会笑出声,出生后9个月开始出现不会大笑,无自主发音。家族史:大伯有癫痫病史(病因不明)。查体:头围44cm,体重8000g,神清,精神反应可,全身皮肤无牛奶咖啡斑,膝腱反射无减低或亢进,双侧巴氏征阴性,克氏征阴性,布氏征阴性,四肢肌张力低,肌力5级。心肺腹(-)。辅助检查:血常规(-),血氨(-),血乳酸1.57mmol/L,血尿串联质谱(-),电解质(-),血糖(-),肝肾功能(-),脑脊液(-),心超(-),视觉、脑干听觉诱发电位(-)。头颅MRI平扫(见图1)示双侧大脑半球白质减少,脑沟增宽,双侧脑室增宽,胼胝体较薄,提示脑发育不良。长程视频脑电图(见图2~4):清醒期背景活动正常,5~6Hzθ活动为主,发作间期可见醒睡各期双侧脑区多灶性少量尖波、尖慢波散发,不同步。发作期脑电图见左中颞区起源局灶性发作。家系全外显子基因检测结果(见图5)提示该患儿PPP2R5D第5号外显子(位置:chr6:42,975,043)发生了1个杂合错义突变(c.632A>C:P.Gln211Pro),父母均为野生型。



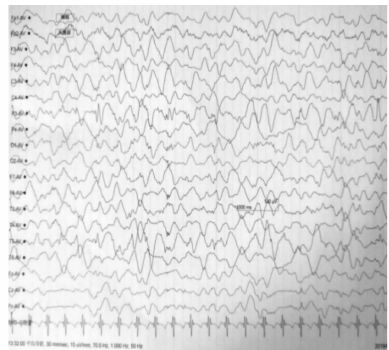
双侧大脑半球白质减少,脑沟增宽,双侧脑室增宽,胼胝体较薄,提示脑发育不良

图1 患儿头颅MRI平扫所见



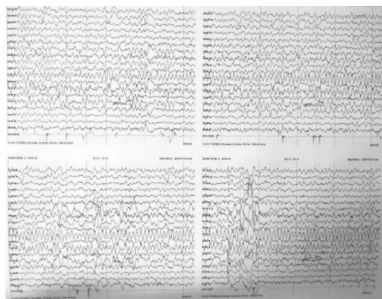
患儿背景活动5~6 Hz θ活动为主

图2 患儿9月龄脑电背景图



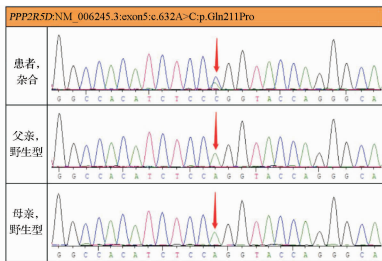
发作间期示醒睡各期双侧脑区多灶性少量尖波、尖慢波散发,不同步

图3 患儿发作间期脑电图



发作期示左中颞区起源癫痫发作

图4 患儿发作期脑电图



PPP2R5D 基因在第 5 号外显子发生 1 个杂合错义突变(c. 632A > C;P. Gln211Pro), 父母均为野生型

图5 患儿 PPP2R5D 基因检测结果图

2 讨论

2.1 PPP2R5D 是蛋白磷酸酶-2A (protein phosphatase-2A, PP2A) 家族磷酸酶的一员, 基因位于 6 号染色体 p21.1 区带, 包含了 16 个外显子, 此基因编码蛋白磷酸酶-2a 的 B56 调控亚基, 是一种细胞内丝氨酸/苏氨酸磷酸酶。McCright 等^[1] 利用部分 cDNA 系列从人类胎儿大脑 cDNA 文库中克隆了 B56-delta 基因, 他们发现 B56-delta 编码了一个 602-氨基酸蛋白。该亚基与 α 、C 亚基结合后能够形成功能三聚体 PP2A 磷酸酶, B56-delta 的位置随细胞周期的变化而变化, 存在于间期细胞的细胞质和细胞核中, 但集中于有丝分裂和新近分裂细胞的细胞核中, 这种蛋白被认为参与细胞生长、染色质重塑和转录调控, 在包括神经发育在内的发育过程中发挥重要作用^[2]。

2.2 Shang 等^[3] 研究发现 35 型智力障碍患者与 PPP2R5D 基因变异相关, 遗传模式为常染色体显性遗传。GeneReviews 数据库记录目前已报道 23 个病例, 22 个为新发突变, 1 例不详。年龄从 22 个月到 53 岁不等, 国内尚未见报道。本病最常见的临床特征: (1) 23 例患儿均出现发育障碍, 独走年龄差异大, 从 18 个月 ~ 9 岁不等, 6 例出现共济失调, 7 例在 2 ~ 53 岁仍保持非语言状态, 所有患者均出现语言障碍^[4]。(2) 18 例出现巨颅畸形^[5]。(3) 17 例患儿出现肌张力低下。(4) 6 例出现孤独谱系障碍^[6,7]。

(5) 6 例出现癫痫发作, 发作类型包括全身性强直阵挛、多灶性、复杂部分性发作和全身性癫痫性痉挛。(6) 7 例视力障碍包括斜视、散光、内斜视、眼球震颤、上睑下垂、近视、白内障等。(7) 7 例出现骨骼发育异常包括脊柱侧弯、髋关节发育不良、第四趾弯曲、并指。(8) 其他特征为 2 例低血糖, 3 例身材矮小, 2 例心脏畸形(房间隔缺损、室间隔缺损、卵圆孔未闭), 1 例尿道下裂。(9) 非特异性 MRI 表现报告为脑积水 2 例, 脑室扩张 4 例, 胼胝体小或发育不良 2 例, 透明隔腔 1 例, 透明隔膜 1 例, 白质发育异常 1 例。

2.3 本例患儿 PPP2R5D; NM-006245.3; exon5; c. 632A > C; p. Gln211Pro。即 PPP2R5D 基因的第 5 号外显子(位置: chr6:42,975,043) 发生 1 个杂合错义变异(c. 632A > C; P. Gln211Pro), 即编码区的第 632 个碱基由腺嘌呤(A 碱基)变为胞嘧啶(C 碱基), 使得第 211 号氨基酸由谷氨酰胺(Gln)变为脯氨酸(Pro)。同时此碱基为第 5 号外显子的倒数第 2 个碱基, 可能造成剪切异常, 无人携带记录。蛋白功能预测为有害变异, 未见此变异致病报道。目前 Clinvar 数据库 PPP2R5D 基因报道了 11 个错义突变, 8 个评级为致病, 1 个评级为可能致病, 2 个评级为临床意义未知。Sanger 测序结果显示受检者携带此变异, 受检者父母均为野生型, 依据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南, 判定该变异为可能致病的变异。

2.4 PPP2R5D 相关神经发育障碍的诊断标准尚未建立, 临床主要通过主要临床表现包括巨颅畸形、肌张力低下、发育迟缓或智力障碍、孤独谱系障碍、癫痫, 结合头颅 MRI 异常, 通过分子遗传学检测, 在先证者中确定该病。目前为止没有明确基因型与表型之间的关系, 通过全外显子基因检测可提高诊断率。本病的治疗主要是对症支持治疗, 控制癫痫发作, 许多不同的抗癫痫药物(antiepileptic drug, AED) 可能是有效的, 但没有一种 AED 被证明对这种疾病特别有效。本例患儿使用奥卡西平出现持续严重低钠, 予减停, 目前应用拉莫三嗪、丙戊酸钠、氯硝西泮、拉考沙胺控制, 仍偶有抽搐, 1 ~ 2 次/d, 拟行生酮饮食治疗。智力、语言和运动发育迟缓的患儿建议早期干预治疗, 康复治疗。重要的是在各个阶段对患儿疾病状态进行多方位的评估, 包括发育情况、眼科、精神行为评估等, 尽早发现, 及早药物治疗和社会干预。研究^[8] 显示将近一半病残儿鉴定病例为神经系统疾病, 对于存在该基因突变的先证者家庭, 再生

育再发风险增加,建议孕期完善产前筛查,降低再发率,减轻家庭负担,提高生存质量。

参考文献

1 McCright B, Rivers AM, Audlin S, et al. The B56 family of protein phosphatase 2A (PP2A) regulatory subunits encodes differentiation-induced phosphoproteins that target PP2A to both nucleus and cytoplasm[J]. J Biol Chem, 1996, 271(36): 22081 - 22089.

2 Houge G, Haesen D, Vissers LE, et al. B56δ-related protein phosphatase 2A dysfunction identified in patients with intellectual disability[J]. J Clin Invest, 2015, 125(8): 3051 - 3062.

3 Shang L, Henderson LB, Cho MT, et al. De novo missense variants in PPP2R5D are associated with intellectual disability, macrocephaly, hypotonia, and autism[J]. Neurogenetics, 2016, 17(1): 43 - 49.

4 Yeung KS, Tso WWY, Ip JJK, et al. Identification of mutations in the PI3K-AKT-mTOR signalling pathway in patients with macrocephaly and developmental delay and/or autism[J]. Mol Autism, 2017, 8: 66.

5 Loveday C, Tatton-Brown K, Clarke M, et al. Mutations in the PP2A regulatory subunit B family genes PPP2R5B, PPP2R5C and PPP2R5D cause human overgrowth[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(17): 4775 - 4779.

6 Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(4): 628 - 638.

7 Weiss LA, Shen Y, Korn JM, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism[J]. N Engl J Med, 2008, 358(7): 667 - 675.

8 梁秋芬, 杨 焯, 屈艳霞, 等. 广州市儿童神经系统疾病病种及病因构成分析[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(1): 57 - 60.

[收稿日期 2020 - 01 - 01][本文编辑 刘京虹 韦 颖]

本文引用格式

郑小兰, 林彩梅. PPP2R5D 基因突变相关性癫痫一例[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(9): 930 - 932.

护理研讨

一体化健康管理对宫颈上皮内瘤变术后患者生活质量的影响

谭明秀, 谢 颖, 李丽军, 谢学英, 李碧华

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号: Z20180431)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院附属医院妇科

作者简介: 谭明秀(1970 -), 女, 大学本科, 学士学位, 副主任护师, 研究方向: 妇科临床护理和教学。E-mail: tmx13978339031@163.com

通讯作者: 谢 颖(1984 -), 女, 护理学硕士, 主管护师, 研究方向: 妇产科临床和教学管理。E-mail: 33240013@qq.com

【摘要】 目的 探讨一体化健康管理对宫颈上皮内瘤变术后患者生活质量的影响。**方法** 选择 2018-01 ~ 2018-09 在该院妇科接受治疗的宫颈上皮内瘤变患者 160 例, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组, 每组 80 例。对照组予常规护理, 观察组在对照组基础上进行一体化健康管理, 出院后随访一年, 比较两组术后 1 个月、3 个月、6 个月和 9 个月的自我管理认知评分和生活质量评分。**结果** 术后 3 个月、6 个月和 9 个月, 观察组在危险因素控制、日常生活照顾、疾病治疗及性生活方面的管理认知评分和生理功能、情绪功能、应对技能及护理满意度方面的生活质量评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 一体化健康管理能提高宫颈上皮内瘤变患者对疾病相关知识的认知程度, 提高患者的生活质量, 值得临床推广。

【关键词】 一体化健康管理; 宫颈上皮内瘤变; 生活质量

【中图分类号】 R 473.71 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1674 - 3806(2020)09 - 0932 - 05

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2020.09.22

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌癌前病变。随着宫颈细胞学筛查和阴道镜的广泛开展, CIN 的检出率不断升高, 已经成为妇科临床中的常见病和多发病, 且患者也日趋年轻化。CIN 分为 3 级, CIN I 级即轻度不典型增生, 可

以观察随访; CIN II 级即中度不典型增生, CIN III 级即重度不典型增生, CIN II 级和 CIN III 级均需要手术治疗, 包括宫颈环形电切除术(loop electrosurgical excision procedures, LEEP)和冷刀锥切术。术后要求患者每 3 个月复查一次, 以利于探查 CIN 复发情况。