

CACNA1A 基因突变导致阵发性强直性上视分析并文献复习

穆静, 曹长青, 弓毅谷, 胡桂英

兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000

关键词: 阵发性强直性上视; CACNA1A 基因; 发育迟缓; 共济失调

中图分类号: R777.4 **文献标识码:** C **文章编号:** 1008-6579(2024)12-1389-04 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0243

阵发性强直性上视 (paroxysmaltonicupgaze, PTU) 是一种婴儿时期眼部肌张力障碍的临床表现, 由 Ouvrier 等^[1]于 1988 年总结报道, 表现为不伴有意识障碍的眼睛持续不断的向上凝视。发病年龄范围较广, 出现在 1 月~9 岁儿童, 以 2 岁以内儿童常见, 在发热、接种疫苗、疲劳、应激事件、仰卧位等诱因下出现。发作频率不定, 每天 2~3 次至 10 次以上不等, 每次持续时间约 2~3h, 睡眠休息能缓解发作^[2]。通常在 1 个月~6 年自行缓解, 2/3 的患儿在发病后 12 个月内自行消退, 而一小部分患儿预后不佳, 症状持续存在, 部分儿童伴有发育迟缓、共济失调、癫痫等神经系统问题。既往认为该症状为一种良性表现, 随着研究深入发现其与多种基因突变存在相关性, 其中 CACNA1A 基因突变患儿较多^[3]。本文总结 3 例患儿临床表现及遗传学特点, 并对既往文献进行复习, 以提高临床认识。

1 临床资料

1.1 病史 病例 1, 男, 5 月, 主因“双眼强直性上视 4 月”入院。患儿双眼向上凝视时, 不伴有意识障

碍, 无肢体抽搐, 睡眠后能缓解, 发热后症状加重。3 个月头不能竖立, 存在精神运动发育迟缓。足月儿, 母亲无特殊孕产史, 生后无窒息史, 无特殊家族史。入院后完善肝、肾功能、心肌酶、电解质、血脂、血糖、乳酸、血氨均正常。头颅磁共振成像、视觉传导通路检查、眼底检查、眼部 B 超、动态视频脑电图检查均正常。

病例 2, 男, 2 月, 主因“呕吐、肢体抖动 10 天”入院。患儿出生后 10 余天出现双眼强直性向上凝视, 能够自行缓解, 当时行头颅核磁未见明显异常。足月儿, 母亲无特殊孕产史, 生后无窒息史, 生长发育同龄儿, 无特殊家族史。动态视频脑电图检查: 睡眠期以双侧中央区、颞区为主广泛性低波幅棘波、棘慢波阵发。其余相关检查均未见明显异常。

病例 3, 女, 7 月, 主因“双眼向上凝视 1 月”入院。患儿生后 1 月存在“水平眼震”余正常。足月儿, 母亲无特殊孕产史, 生后无窒息史, 生长发育同龄儿, 无特殊家族史。入院后完善相关实验室及影像学检查均未见明显异常。

3 例患儿神经发育情况见表 1。

表 1 3 例患儿 Gesell 发育量表评估结果

Tab. 1 Results of Gesell developmental scale evaluation in three children

例序	适应性		大运动		精细运动		语言		个人-社会	
	发育商	评价	发育商	评价	发育商	评价	发育商	评价	发育商	评价
例 1	56	轻度低下	67	轻度低下	44	中度低下	42	中度低下	62	轻度低下
例 2	87	正常	84	可疑	82	可疑	78	可疑	89	正常
例 3	90	正常	92	正常	94	正常	89	正常	91	正常

1.2 基因检测 采集患儿及其父母外周血各 2mL (EDTA 抗凝), 委托第三方检测公司 (金城检验) 进行基因全外显测序。对致病变异进行 Sanger 测序

验证, 明确变异来源。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (America College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南评估变异致病性。测序结

基金项目: 甘肃省教育科技创新项目 (2022B-024)

作者介绍: 穆静 (1990-), 女, 主治医师, 硕士研究生, 主要研究方向为儿童神经发育、癫痫等疾病。

通信作者: 曹长青, E-mail: 1821509395@163.com

果,病例 1、2 患儿均为 *CACNA1A* 基因突变,病例 3 患儿未检测到相关临床表型的基因突变。例 1: Exon16c. 2007C>A(p. D669E),为 *CACNA1A* 基因编码区错义变异,父母均为野生型。见图 1。例 2: Exon32c. 5036_5039del(p. R1679Lfs),为 *CACNA1A* 基因编码区移码变异。见图 2。

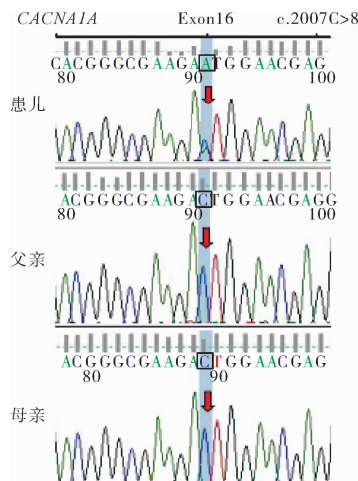


图 1 例 1 患儿基因检测结果

Fig. 1 Genetic test results of patient 1

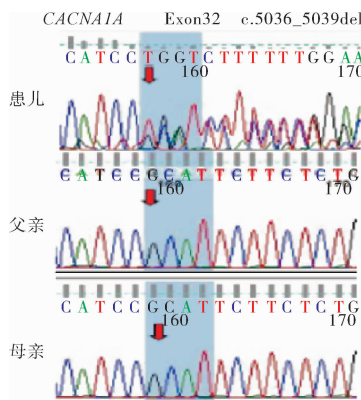


图 2 例 2 患儿基因检测结果

Fig. 2 Genetic test results of patient 2

1.3 治疗及随访 例 1 患儿现 2 岁,不能行走,不会说话,可独坐,存在发作性共济失调,口服“丙戊酸钠”治疗,仍有 PTU 发作,频率每 2~3 月发作 1 次。

例 2 患儿现 2 岁 2 月,于 3 月龄再无 PTU 表现,后因有局灶性癫痫发作,给予口服“左乙拉西坦 25mg/kg”治疗。于 1 岁左右患儿出现“周期性呕吐”症状,就诊于多家医院,期间服用“丙戊酸钠、托吡酯”等药物,症状仍然不能缓解,目前口服“乙酰唑胺 5mg/kg”周期性呕吐再无发生,现患儿生长发育同同龄儿童。

例 3 患儿现 3 岁,未给予特殊治疗,于 9 月龄再

无 PTU 表现。现患儿生长发育同同龄儿童。

2 讨论

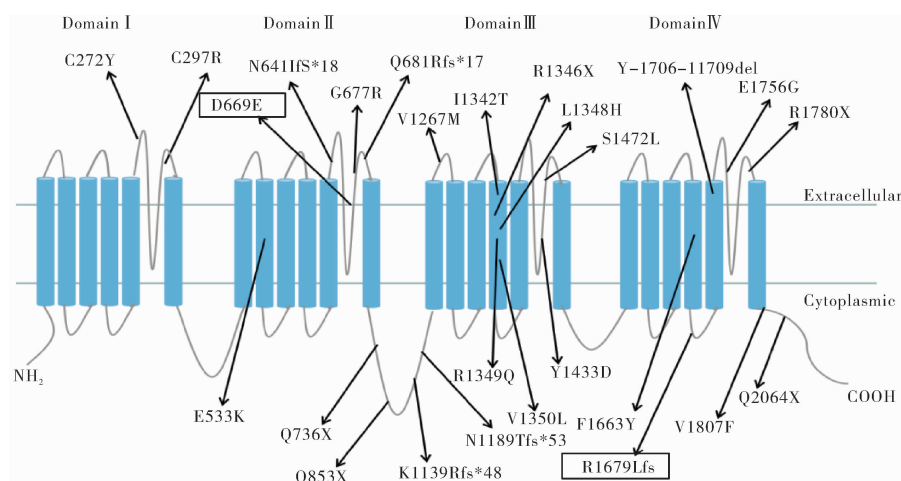
PTU 为儿童期阵发性运动性障碍表现之一^[4]。临床表现如下:1)发病年龄较早;2)为了弥补视力受限,发作时伴有颈部屈曲;3)眼球水平运动正常;4)通过睡眠可缓解发作;5)其他神经系统表现正常,部分儿童伴有共济失调;6)随着年龄增长,症状逐渐改善并消失;7)部分良性表现患儿遗传代谢检查、脑电图及影像学检查均正常。

2.1 文献复习 以“阵发性强直性上视”和“*CACNA1A*”为关键词,分别在中国知网、万方数据库和 PubMed 数据库中进行检索,自建库至 2024 年 1 月,其中英文文献 11 篇,中文文献 1 篇,共 31 例患者,平均发病年龄为 7.49 月。表 2 对 31 例患儿临床表现、伴随症状,基因突变情况及突变位点分布情况进行了统计。图 3 详细绘制了突变位点在 *CACNA1A* 基因分布情况。

表 2 31 例相关表现儿童临床表现及基因突变情况

Tab. 2 Clinical manifestations and gene mutations in 31 children with related manifestation

类别	分类	例数(%)
性别	男	16(51.61)
	女	15(48.39)
年龄	<28d	3(9.68)
	28d~24 月	28(90.32)
核磁	脑及小脑萎缩	5(16.13)
	正常	26(83.37)
治疗	乙酰唑胺	7(22.58)
	其他	3(9.68)
基因突变情况	错义变异	17(54.84)
	无义变异	7(22.58)
	移码变异	5(16.13)
	大片段缺失	1(3.23)
	内含子变异	1(3.23)
基因分布情况	跨膜区	11(35.48)
	胞内区	8(25.81)
	胞外区	10(32.26)
合并症状	全面性发育迟缓	22(70.97)
	先天性小脑共济失调	13(41.94)
	阵发性斜颈	14(45.16)
	发作性共济失调	11(35.48)
	智力障碍	6(19.35)
	偏瘫性偏头痛	5(16.13)
	学习障碍	5(16.13)
	热性惊厥	5(16.13)
	注意缺陷多动障碍	5(16.13)
	癫痫发作	4(12.90)
	语言发育延迟	4(12.90)
	偏头痛	3(9.68)
	肌张力障碍	3(9.68)
	自闭症	2(6.45)
	椎体征象	2(6.45)
	阵发性发作性眩晕	1(3.23)
	行为问题	1(3.23)



注:黑色方框代表本研究患儿变异位点。

图3 CACNA1A 变异位点分布图

Fig. 3 Variation sites of CACNA1A gene

2.2 病因 最初认为 PTU 是一种良性表现,随着越来越多患儿被发现,PTU 被认为是一种异质性综合征,目前主要病因可归结为 4 大类:脑干发育不成熟、神经递质耗竭、免疫机制和遗传性病因^[5]。研究显示 PTU 与脑室周围白质软化、Galen 静脉畸形、髓鞘形成不足和松果体瘤存在关系,也有一些关于 PTU 与髓鞘形成延迟或动眼肌通路内病变的报告,这些病变位置主要位于中脑和脑干,但就目前文献报道,大多数 PTU 患儿头颅 MRI 检查正常,说明 PTU 发生和脑干发育不成熟无直接相关性^[6]。Casano 等^[7]研究显示 3-羟基异丁酰辅酶 A 水解酶(HIBCH)缺陷患儿有 PTU、运动发育迟缓等相关表现。Kartal 等^[8]报道的 3 例 PTU 患儿中有 1 例 B 族维生素水平下降,给予肌注维生素 B12 后症状缓解,以上两项研究支持 PTU 与神经递质存在相关性。但 Quade 等^[5]对其研究的 2 例 PTU 患儿进行脑脊液检查,脑脊液中叶酸、生物胺、蝶呤含量正常,不支持神经递质耗竭理论。部分病人出现 PTU 与感染或疫苗接种存在相关性,但部分病人症状与免疫机制无相关性^[5]。随着基因测序技术的发展,越来越多曾经认为良性发作性疾病被发现与基因突变存在相关性。一项对 50 名存在阵发性眩晕、阵发性斜颈、PTU 患者研究发现,其中 11 名患者存在基因突变,9 名患者存在 CACNA1A 突变,8 名 PTU 患者中有 4 名存在 CACNA1A 突变^[3]。目前有文献报道部分 PTU 表现患者存在 CACNA1A、CACNA1G、GRID2、SEPSECS 和 SCN8A 基因突变^[9-11]。人类基因突变数据库(HGMD)中,ADAMTS2、CDK13、SIM1 和 ZNF331 基因突变也被报道与 PTU 相关^[12]。除此之外 Angelman 综合征

和 Prader-willi 综合征患儿也存在 PTU 表现,可见遗传因素在 PTU 发展中起到一定作用^[13-14]。

CACNA1A 基因是人类最不耐受的基因之一。一项针对 47 名患有 CACNA1A 基因突变患儿的调查发现,在患儿婴儿期阵发性肌张力障碍发病率较高,其中 PTU 占 47%^[15]。Quade 等^[5]对 8 名存在 PTU 的患儿进行遗传学研究,其中 1 例患儿通过多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification,MLPA)方法检测出患儿及其母亲存在 CACNA1A 基因第 31 外显子杂合缺失,证实了单纯采用全外显子组测序(whole-exome sequencing,WES)或单核苷酸多态微阵列(single nucleotide polymorphism-array,SNP-array)监测存在局限性,必要时需联合运用多种遗传学检测方法。

既往报道的文献,CACNA1A 基因突变导致的 PTU 患儿,大部分表现为:早期出现发育迟缓,先天性共济失调及阵发性非癫痫性事件,随着时间推移逐渐会出现多种临床表现,包括小脑功能障碍(眼球震颤、共济失调、肌张力障碍),严重者出现发作性共济失调、癫痫性脑病、孤独症谱系障碍,部分患儿会伴有认知障碍,语言、精神、运动发育迟缓,注意缺陷多动障碍等相关神经系统发育障碍表现^[16]。有学者认为 CACNA1A 基因突变与表型之间存在年龄依赖性,1 岁前主要表现为发育性癫痫性脑病,2~5 岁表现为阵发性非癫痫性事件及精神发育迟缓,5~10 岁主要表现为学习困难及癫痫,10 岁以后出现发作性共济失调及偏瘫性偏头痛^[17]。有研究显示,大约 1/3 因 CACNA1A 基因突变导致发作性共济失调或偏瘫型偏头痛儿童,早期会出现婴儿发作性事件,建议尽早开展基因检测^[16]。本研究中的

两例 CACNA1A 基因突变患儿,第 1 例目前已经出现全面发育迟缓,共济失调表现,第 2 例患儿出现了癫痫、周期性呕吐临床表现。

2.3 鉴别诊断 中脑肿瘤、眼阵挛-肌阵挛综合征或交替偏瘫可通过影像学检查或脑电图检查进行鉴别,而视网膜及视神经相关疾病损害表现出持续性的双眼上视表现。其次,近日报道一种与 PTU 临床表现相似的神经-眼部 DAGLA 相关综合征,它是一种与内源性大麻素功能相关的神经眼部疾病,临床区别为 PTU 睡眠后缓解,而该疾病睡眠后症状加重,进一步通过完善基因检测可鉴别^[18]。

2.4 治疗 大部分特发性 PTU 儿童通常在发病后 24 月内症状自行缓解。既往有学者给予抗癫痫药物如:丙戊酸钠、左乙拉西坦、托吡酯等治疗,患儿症状无好转。有文献报道,碳酸酐酶抑制性药物(乙酰唑胺、磺胺)能够缓解 PTU 的发作^[5]。有学者对 2012 年以前相关文献进行统计,8 例 PTU 患儿使用左旋多巴治疗,7 例有所改善,1 例无变化^[2]。既往报道的 31 例患儿中,7 例 CACNA1A 基因突变致 PTU 患儿给予乙酰唑胺治疗,5 例有明显改善,且缓解患儿共济失调及偏头痛发作情况。有研究显示功能缺失性突变可能对碳酸酐酶抑制剂敏感,对功能获得性突变钙离子阻滞剂更加有效^[19]。本研究报道的 1 例患儿给予乙酰唑胺治疗后其周期性呕吐症状有所好转。乙酰唑胺对于 PTU 治疗的有效性还需要大样本的队列研究验证。

2.5 预后 对于特发性 PTU 可能与未成熟皮质脑对垂直凝视控制能力差有关,随着年龄增大,症状逐渐消失。但对于继发性的 PTU,随着年龄增长可能会出现其他临床表现^[20]。既往报道的 31 例患儿中,动态监测头颅核磁变化,5 例患儿随访过程中逐渐出现脑、小脑萎缩,其中 3 例存在癫痫,考虑脑萎缩可能与癫痫持续状态相关。在今后的临床工作中应延长 PTU 儿童随访时间,关注患儿临床表现变化,动态监测头颅核磁变化。

综上所述,PTU 可能为 CACNA1A 基因突变的早期表现,对于存在该表现并有家族史的患儿应早期开展基因检测,为进一步提供临床指导,遗传咨询等提供依据。

参考文献

- [1] Ouvrier RA, Billson F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood[J]. J Child Neurol, 1988, 3(3): 177-180.
- [2] Salmina C, Taddeo I, Falesi M, et al. Paroxysmal tonic upgaze in normal children: A case series and a review of the literature[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(6): 683-687.
- [3] Humbertclaude V, Krams B, Nogue E, et al. Benign parox-

ysmal torticollis, benign paroxysmal vertigo, and benign tonic upward gaze are not benign disorders[J]. Dev Med Child Neurol, 2018, 60(12): 1256-1263.

- [4] Fernández-Alvarez E. Transient benign paroxysmal movement disorders in infancy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(2): 230-237.
- [5] Quade A, Thiel A, Kurth I, et al. Paroxysmal tonic upgaze: A heterogeneous clinical condition responsive to carbonic anhydrase inhibition[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2020, 25: 181-186.
- [6] Zhang LP, Jia Y, Wang YP. Identification of two de novo variants of CACNA1A in pediatric chinese patients with paroxysmal tonic upgaze[J]. Front Pediatr, 2021(9): 722105.
- [7] Casano KR, Ryan ME, Bicknese AR, et al. MRI of 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) deficiency[J]. Radiol Case Rep, 2021, 16(4): 807-810.
- [8] Kartal A. Paroxysmal tonic upgaze in children: Three case reports and a review of the literature[J]. Pediatr Emerg Care, 2019, 35(4): e67-e69.
- [9] Blumkin L, Leshinsky-Silver E, Michelson M, et al. Paroxysmal tonic upward gaze as a presentation of de-novo mutations in CACNA1A[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19(3): 292-297.
- [10] Solazzi R, Castellotti B, Canafoglia L, et al. Paroxysmal tonic upgaze in a child with SCN8A-related encephalopathy[J]. Epileptic Disord, 2021, 23(4): 643-647.
- [11] Riquet A, Cleuziou P, Floret V, et al. Paroxysmal tonic upgaze in a patient with congenital ataxia due to a de novo missense variant of CACNA1G[J]. Pediatr Neurol, 2023(139): 22-23.
- [12] Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: Towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies[J]. Hum Genet, 2017, 136(6): 665-677.
- [13] Fukumura S, Watanabe T, Takayama R, et al. Paroxysmal tonic upward gaze complicating Angelman syndrome[J]. Pediatr Neurol, 2015, 52(1): 125-127.
- [14] Gross I, Gross-Tsur V. Paroxysmal tonic upward gaze at adolescence: A girl with Prader-Willi syndrome[J]. Isr Med Assoc J, 2016, 18(11): 703-704.
- [15] Gur-Hartman T, Berkowitz O, Yosovich K, et al. Clinical phenotypes of infantile onset CACNA1A-related disorder[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2021(30): 144-154.
- [16] Humbertclaude V, Riant F, Krams B, et al. Cognitive impairment in children with CACNA1A mutations[J]. Dev Med Child Neurol, 2020, 62(3): 330-337.
- [17] Indelicato E, Boesch S. From genotype to phenotype: Expanding the clinical spectrum of CACNA1A variants in the era of next generation sequencing[J]. Front Neurol, 2021(12): 639994.
- [18] Bainbridge MN, Mazumder A, Ogasawara D, et al. Endocannabinoid dysfunction in neurological disease: Neuro-ocular DAGLA-related syndrome[J]. Brain, 2022, 145(10): 3383-3390.
- [19] Lazar SM, Abid F. Pearls & Oy-sters: CACNA1A-related paroxysmal tonic upgaze with ataxia responsive to acetazolamide[J]. Neurology, 2024, 102(1): e207992.
- [20] Chang MY, Yuen T, Vyas A, et al. Paroxysmal tonic upgaze (PTU) associated with CACNA1A mutation and gross motor delay[J]. J AAPOS, 2021, 25(6): 353-353. e1.

收稿日期:2024-03-07 修回日期:2024-09-18 本文编辑:李少闻