

# ATP1A3 基因突变致儿童快发病性肌张力障碍-帕金森综合征一例并文献复习

康庆云 廖彩时 廖红梅 陈波 杨理明

**【摘要】** 目的 总结 1 例 ATP1A3 基因突变所致儿童快发病性肌张力障碍-帕金森综合征(RDP)患儿的临床特点及诊疗经验。方法 回顾分析 1 例 RDP 患儿临床资料,以“Rapid-onset dystonia parkinsonism”、“RDP”、“DYT12”及“快发病性肌张力障碍-帕金森综合征”等词组为关键词检索美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)、万方数据知识服务平台和中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)等数据库相关文献并进行复习。结果 患儿为 4 岁 9 个月女性,发热为首发症状,然后迅速出现失语、吞咽困难、竖头不稳、全身无力(无力症状面部 > 上肢 > 下肢),经营养神经、康复训练肢体无力症状逐渐改善,但仍遗留竖头不稳、构音及吞咽障碍。基因检测提示存在 ATP1A3 基因 c.2267G > A (p.R756H)位点杂合错义突变,苯二氮草类药物治疗后病情明显缓解。截至 2019 年 12 月,全球共报道 61 例 RDP 病例、17 个致病性 ATP1A3 基因突变位点;典型表现为发病急骤、特征性头腿梯度差性肌张力障碍、构音障碍、吞咽困难、姿势不稳、运动迟缓,以及明显的延髓麻痹症状。结论 RDP 由致病性 ATP1A3 基因突变所致,临床特征鲜明,苯二氮草类药物治疗反应良好。提高对 RDP 临床特征及遗传学特点的认识,有利于早期诊断、及时治疗和优生优育。

**【关键词】** 张力障碍; 突变; ATP1A3 基因(非 MeSH 词); 儿童

## A childhood-onset rapid-onset dystonia Parkinsonism patient with ATP1A3 gene mutation and literature review

KANG Qing-yun, LIAO Cai-shi, LIAO Hong-mei, CHEN Bo, YANG Li-ming

Department of Neurosurgery, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan, China

Corresponding author: YANG Li-ming (Email: hnsetyysjnk@163.com)

**【Abstract】 Objective** To study the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of a patient with childhood-onset rapid-onset dystonia Parkinsonism (RDP) caused by ATP1A3 gene mutation, and review the related literature. **Methods** The patient with RDP caused by ATP1A3 gene mutation was admitted to Hunan Children's Hospital in March 2019. The clinical and genetic data of this patient had been analyzed retrospectively, and related literature from PubMed, Wanfang databases and CNKI to date (up to December 2019) with "Rapid-onset dystonia-parkinsonism", "RDP", "DYT12" as key words were reviewed. **Results** The patient was 4 years and 9 months (March 2019) old when she had the attack of the disease. After a febrile, she suddenly acquired acute aphasia, dysphagia, and movement disorder with a clear asthenic (face > arm > leg) gradient of involvement. Rehabilitation therapy and supportive treatment made his movement disorder gradually recovered but aphasia and dysphagia. Gene analysis showed that the ATP1A3 gene c.2267G > A (p.R756H) site heterozygosity missense mutation existed in the patient. The mutation site was a pathogenic mutation of RDP, which had been reported in literature at home and abroad. The patient was treated with benzodiazepine and the effect was significant. At present, a total of 61 patients have been reported to date, and a total of 17 different mutations in ATP1A3 gene with RDP have been reported to date. The typical clinical phenotypes of RDP include the abrupt onset of dysarthria, dysphagia, limb dystonia with bradykinesia, among which bulbar paralysis was obvious and dystonia had an anatomical distribution clearly following a asthenic gradient (face > arm > leg). **Conclusions** The clinical

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.04.012

基金项目:湖南省科技创新计划项目(项目编号:2017SK50704)

作者单位:410007 长沙,湖南省儿童医院神经内科

通讯作者:杨理明,Email:hnsetyysjnk@163.com

characteristics of RDP are distinct, and *ATPIA3* gene is its pathogenic gene. The analysis of the clinical characteristics and genetic characteristics of RDP will be conducive to the early diagnosis and treatment of RDP as well as the eugenics.

**【Key words】** Dystonic disorders; Mutation; *ATPIA3* gene (not in *MeSH*); Child

This study was supported by Hunan Province Scientific and Technological Innovation Projects (No. 2017SK50704).

**Conflicts of interest:** none declared

*ATPIA3* 基因突变所致快发性肌张力障碍-帕金森综合征 (RDP)<sup>[1]</sup> 是一种肌张力障碍叠加综合征, 属国际肌张力障碍分类 12 型, 其临床特征鲜明, 以数小时至 30 天快速发病的肌张力障碍和帕金森综合征为特征<sup>[2]</sup>。*ATPIA3* 基因突变所致 RDP 是一种临床极为罕见的运动障碍性疾病, 目前世界范围内报道的病例仅 61 例, 国内至今仅 3 篇文献共 6 例患者被报道<sup>[3-5]</sup>。本文回顾分析 1 例儿童期发病、经基因检测确诊的 *ATPIA3* 基因突变所致 RDP 患儿的临床资料, 通过复习相关文献总结该综合征特点, 以期提高临床医师对该病的认识水平。

### 病例资料

患儿 女性, 4 岁 9 个月。因发热 4 天伴乏力、意识障碍 3 天, 于 2019 年 3 月 6 日入院。患儿 4 天前因“受凉”而诱发发热、头痛及咽痛, 次日晨起出现肢体乏力、竖头不稳、不能直立、嗜睡等症状与体征, 遂至当地医院就诊, 腰椎穿刺脑脊液及头部 MRI 检查均未发现明显异常, 考虑“脑干脑炎”, 予抗病毒中药炎琥宁 (80 mg/d) 和多种维生素对症支持治疗, 连续治疗 3 天症状无缓解且逐渐出现吞咽困难、失语等症状, 为求进一步诊断与治疗至我院就诊, 以“颅内感染”原因待查收入院。自发病以来呈嗜睡状态, 大小便正常, 体重无明显变化。

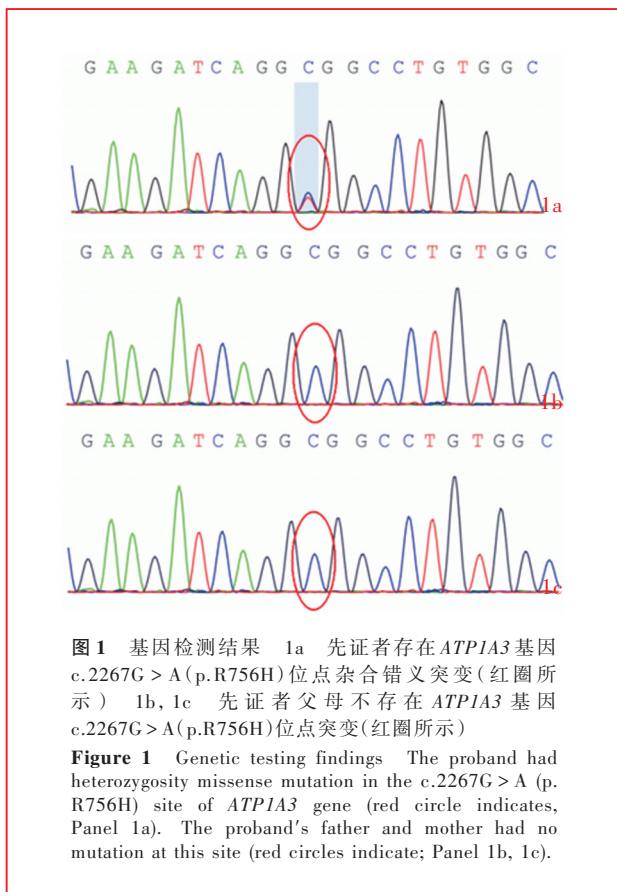
既往史、个人史及家族史 系孕 2 产 2、足月顺产, 智力、运动发育里程碑正常, 3 月龄抬头、7 月龄独坐、12 月龄独走。既往体格健康, 发病前可自行进食、如厕, 与他人交流无语言障碍。父母体格健康, 无同类疾病或家族遗传性疾病病史。

入院后体格检查 患儿体温为 36.5℃, 心率为 102 次/min, 呼吸为 21 次/min, 血压为 130/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 一般内科检查无异常。神经系统检查呈嗜睡状态, 哭闹不安, 无言语交流; 颈软; 眼睑无下垂、无眼震, 眼球活动正常; 口角无歪斜, 咽反射减弱; 竖头不稳、独坐不能, 粗测双上肢

肌力 2 级、双下肢肌力 3 级, 四肢肌张力低下; 双侧膝反射正常, 跟腱反射正常, Kernig 征、Brudzinski 征均呈阴性, 左侧 Babinski 征阳性、右侧为阴性。

辅助检查 实验室检查 血常规、肝肾功能、心肌酶谱、电解质及血糖等项指标均于正常范围; 乳酸、铜蓝蛋白、血尿串联质谱分析、脑脊液检查无异常; 血、脑脊液自身免疫性脑炎抗体呈阴性。脑电图背景节律慢化, 肌电图无异常。头部 MRI (平扫和增强)、fMRI、脊髓 MRI (平扫和增强), 以及胸部 X 线检查均无异常所见, 眼底、腹部彩超检查正常。入院 15 天 (2019 年 3 月 21 日) 行图片词汇测试, 原始总评分为 10, 百分位数 < 1, 提示存在认识功能减退可能。考虑患儿肌张力障碍累及部位有明显的头腿梯度差 (面部 > 上肢 > 下肢), 为明确诊断, 经患儿父母知情同意于入院 22 天 (2019 年 3 月 28 日) 采集患儿及其父母外周静脉血 2 ml, 采用外显子芯片捕获 + 高通量测序技术进行第二代基因组 DNA 全外显子组测序 (WES, 北京金准基因科技有限责任公司), 根据测序结果设计聚合酶链反应 (PCR) 扩增引物, 采用 Sanger 测序并验证。结果显示, 患儿存在 *ATPIA3* 基因 c.2267G > A (p.R756H) 位点杂合错义突变, 家系验证其父母均未携带同型杂合突变, 为新生突变 (图 1)。最终确诊为 RDP。

患儿入院以后, 经体格检查和各项辅助检查考虑为脑干脑炎或吉兰-巴雷综合征 (GBS) 谱系疾病, 治疗原则以抗炎、调节免疫为主。予以静脉注射免疫球蛋白 400 mg/kg (1 次/d × 5 d) 和奥拉西坦 1 g/d (1 次/d × 10 d) 静脉滴注, 同时辅助神经营养药、康复综合训练, 连续治疗 12 天 (2019 年 3 月 18 日) 患儿神志逐渐清醒, 可自主少量进食但流涎症状明显, 仍无明确的语言交流, 肢体肌力有所改善 (双上肢肌力 3 级、双下肢肌力 4 级) 但竖头不稳、独坐不能如前; 入院 19 天 (2019 年 3 月 25 日) 时出现不自主甩头动作, 同时伴有肢体及躯干舞蹈徐动样动作, 此时肢体肌力虽已明显好转, 但竖头及独坐不稳症状



仍未缓解,建议予以氯硝西洋治疗,但未获得患儿父母同意。2019年5月6日经基因检测确诊为RDP,开始规律服用氯硝西洋0.10 mg/kg(2次/d),连续治疗26天(2019年6月1日)后可独坐;72天(2019年7月17日)可独自行走数步,言语交流呈单词式且吐词不清;2.50个月(2019年7月20日)可独自行走但呈宽基底步态;4个月(2019年9月4日)能自主持勺进食;5个月(2019年10月15日)可双足跳,自主穿、脱衣但协调性稍差,面部表情欠丰富,可说短句,发音略含糊。末次随访时(2019年11月30日)肢体肌力基本如常,但协调性稍差,语言表达欠流畅,构音障碍。

## 讨 论

笔者以“RDP”、“Rapid-onset dystonia parkinsonism”、“DYT-12”、“快发性肌张力障碍-帕金森综合征”等词组作为关键词,分别检索美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)、万方数据知识服务平台、中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)等数据库(建库至2019年12月),共获得RDP相关文献126篇61例病例,国外报道55例、国

内报道6例(表1)。

RDP由Dobyns等<sup>[6]</sup>于1993年首次报告,以肌张力障碍为主要表现,多于青少年期发病,感冒、妊娠、酗酒、情感打击等为常见诱发原因<sup>[7]</sup>;典型症状表现为突发性肢体肌张力障碍伴随运动迟缓、姿势不稳、吞咽困难,以及进行性构音障碍等<sup>[8]</sup>。诊断标准包括<sup>[9]</sup>:(1)数分钟至30天内突发快速进展的肌张力障碍和帕金森样症状。(2)肌张力障碍累及部位且具有明显的头腿梯度差(面部>上肢>下肢)。(3)呈明显的球部受累表现。(4)对左旋多巴治疗不敏感。(5)符合常染色体显性遗传家族史或新生突变。本文患儿以“感染”为诱发因素,伴随急性快速进展的肌张力障碍,受累部位具有明显的头腿梯度差,病程中表现为吞咽困难、失语等延髓受累症状,并逐渐出现舞蹈样动作、姿势不稳等帕金森样症状,上述症状于发病1个月后趋于稳定,符合RDP诊断。幻觉、抑郁、焦虑等精神症状和认知功能减退等非运动症状在RDP患者中并不少见<sup>[10-11]</sup>,本文患儿图片词汇测试结果提示存在认知功能减退。

*ATP1A3*基因于2000年被Pittock等<sup>[1]</sup>确定为RDP的致病基因,de Carvalho Aguiar等<sup>[12]</sup>于2004年首次克隆*ATP1A3*基因,可编码钠-钾ATP泵上的 $\alpha 3$ 亚基,在小脑、基底节、海马、丘脑等区域神经元中呈高表达,具有维持细胞内外钠、钾离子交换、保证神经元电兴奋性和神经递质跨膜转运等重要生理功能<sup>[6,13]</sup>。目前已报道的*ATP1A3*基因突变类型共有17种,以T613M突变位点最为常见<sup>[2,10]</sup>,其次是E277K和R756H突变位点<sup>[2,14]</sup>。本文患儿存在*ATP1A3*基因c.2267G > A (p.R756H)位点杂合错义突变,为RDP致病性突变,支持RDP诊断。*ATP1A3*基因存在外显率不全现象<sup>[15]</sup>,故部分家系病例症状不典型,甚至有的基因突变患者完全无症状,某些基因位点突变可引起儿童交替性偏瘫(AHC)和(或)RDP中间型,这在D583Y、G867D、E951K、D801N及R756C位点突变中均有报道<sup>[16-18]</sup>。

除RDP外,*ATP1A3*基因突变与多种中枢神经系统疾病有关,如交替性偏瘫、小脑共济失调、腱反射消失、高足弓、视神经萎缩、感觉神经性耳聋综合征、婴儿早期癫痫性脑病和复发性脑病伴小脑共济失调等<sup>[9,19-22]</sup>。不同神经系统疾病*ATP1A3*基因突变的位点有所不同,交替性偏瘫最为常见的3种基因突变位点分别为E815K、D801N以及G947R<sup>[23]</sup>,感觉神经性耳聋综合征目前仅有E818K一种突变位

表1 文献报道的61例RDP患者临床资料

Table 1. Clinical data of 61 patients with RDP reported in the literature

| 例数 | 基因突变              |          | 临床表型     |                            |      |       |       |      |
|----|-------------------|----------|----------|----------------------------|------|-------|-------|------|
|    | 突变位点              | 氨基酸改变    | 发病年龄     | 诱因                         | 二次发作 | 肌张力障碍 | 头腿梯度差 | 延髓麻痹 |
| 1  | c.821T>C          | I274T    | 37岁      | 无                          | 无    | 有     | 有     | 有    |
| 3  | c.829G>A          | E277K    | 20~26岁   | 发热、头部外伤或呼吸道感染              | 复发2例 | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.979_981delCTG   | 327Ldel  | 12岁      | 过度劳累                       | 无    | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.1109C>A         | T370N    | 9岁       | 呼吸道感染                      | 有    | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.1144T>C         | W382R    | 17岁      | 劳累                         | 无    | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.1250T>C         | L417P    | 16岁      | 酗酒                         | 无    | 有     | 有     | 有    |
| 20 | c.1838C>T         | T613M    | 4~59岁    | 头部外伤、情感刺激、发热、酗酒、炎热、剧烈运动或妊娠 | 复发6例 | 有     | 19例有  | 16例有 |
| 1  | c.2051C>T         | S684F    | 30岁      | 妊娠                         | 不详   | 有     | 有     | 有    |
| 8  | c.2267G>A         | R756H    | 11个月至10岁 | 发热                         | 复发4例 | 有     | 有     | 有    |
| 12 | c.2273T>G         | I758S    | 14~45岁   | 妊娠或剧烈运动                    | 复发1例 | 有     | 8例有   | 5例有  |
| 2  | c.2338T>C         | F780L    | 16和35岁   | 剧烈运动                       | 无    | 有     | 有     | 有    |
| 4  | c.2401G>T         | D801Y    | 17~22岁   | 炎热                         | 复发3例 | 有     | 有     | 有    |
| 2  | c.2767G>A         | D923N    | 4和20岁    | 劳累、轻度头部外伤、发热               | 复发1例 | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.3191_3193dupTAC | 1013Ydup | 16岁      | 不详                         | 不详   | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.1747G>T         | D583Y    | 13岁      | 不详                         | 无    | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.1790G>C         | R597P    | 18岁      | 酗酒                         | 无    | 有     | 有     | 有    |
| 1  | c.1877C>T         | T626M    | 30岁      | 酗酒                         | 无    | 有     | 有     | 有    |

点<sup>[22,24-25]</sup>,而复发性脑病伴小脑共济失调则均为第756位精氨酸变异<sup>[26]</sup>。同一基因位点突变亦可引起不同的临床表型,D923N和E277K突变在RDP和交替性偏瘫患者中均有报道<sup>[27]</sup>;RDP及复发性脑病伴小脑共济失调均存在R756H突变,好发于女性病例,肌力和肌张力下降表现更为突出<sup>[21]</sup>,与本文患儿临床特征相吻合。

本文患儿存在R756H突变,RDP临床症状典型,目前与该患儿具有相同突变位点的RDP病例共报道8例<sup>[3,5,14,28-29]</sup>,均于儿童期发病,表现为由发热诱发的构音困难、肌无力同时伴有帕金森样症状。其中,2例婴儿期发病者表现为RDP重叠交替性偏瘫<sup>[14,28]</sup>,在病程中有二次发作,考虑临床表型为婴儿变异型RDP;另有3例患者来自同一家系<sup>[2]</sup>,均具有幼儿期感染诱发后快速发病的特点,其中先证者病程中有二次发作,其兄及母均为典型的RDP临床表型。既往文献报道RDP儿童期发病罕见,且罕有二次发作<sup>[20]</sup>,而包括本文患儿在内的9例ATPIA3基因R756H突变患者均于儿童期发病<sup>[3,5,14,28-29]</sup>,且有4例患者病程中有二次或多次发作<sup>[3,5,14,28]</sup>,提示儿童期发病的RDP可能更倾向于多次发作,并常与交替性

偏瘫临床表型重叠。

目前针对RDP尚无确切有效的治疗方法。根据文献报道,大部分RDP患者对多巴胺受体激动药(普拉克索)、拟多巴胺药(左旋多巴)、中枢抗胆碱药、氟桂利嗪或巴氯芬等治疗不敏感<sup>[7,13]</sup>;部分患者大剂量苯二氮草类药物可获得部分缓解<sup>[1-2,13]</sup>;对药物治疗效果差的患者,可尝试行脑深部电刺激术(DBS)治疗<sup>[28]</sup>,但亦有报道称DBS治疗RDP是无效的<sup>[30]</sup>。另外,可根据RDP患者的临床症状进行包括吞咽训练和康复综合治疗在内的对症支持治疗,对合并抑郁、焦虑等精神症状者给予相应药物对症治疗,可取得一定效果。本文患儿经氯硝基安定等药物治疗,同时辅助吞咽功能训练及康复综合治疗,症状明显改善。

RDP临床特征鲜明,急性发病,不明原因的运动障碍,伴明显的构音障碍、吞咽障碍等延髓受累体征,且运动障碍有明确的头腿梯度差特点而头部MRI等各项检查无明显异常,此类患者应考虑RDP的可能,及时行ATPIA3基因检测将有助于早期诊断与治疗,以及优生优育。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Pittock SJ, Joyce C, O'Keane V, Hogle B, Hardiman MO, Brett F, Green AJ, Barton DE, King MD, Webb DW. Rapid-onset dystonia-Parkinsonism: a clinical and genetic analysis of a new kindred[J]. *Neurology*, 2000, 55:991-995.
- [2] Zanotti-Fregonara P, Vidailhet M, Kas A, Ozelius LJ, Clot F, Hindié E, Ravasi L, Devaux JY, Roze E. [123I]-FP-CIT and [99mTc]-HMPAO single photon emission computed tomography in a new sporadic case of rapid-onset dystonia-Parkinsonism[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 273(1/2):148-151.
- [3] Zhang CL, Yin F, He F, Gai N, Shi ZQ, Peng J. A childhood-onset rapid-onset dystonia parkinsonism family with *ATPIA3* gene mutation and literatures review[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2017, 55:288-293.[张慈柳, 尹飞, 何芳, 盖楠, 石自清, 彭镜. *ATPIA3* 基因突变致儿童期起病快发性肌张力障碍-帕金森综合征一家系并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55:288-293.]
- [4] Ma J, Fan SY, Liu Q, Wan XH. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: a case report[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2017, 50:938-940.[马俊, 范思远, 柳青, 万新华. 快发性肌张力障碍-帕金森综合征一例[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50:938-940.]
- [5] Ding L, Guo H, Zhang G, Xiang QL. Two cases of rapidly onset childhood dystonia-Parkinson's syndrome and literature review[J]. *Lin Chuang Er Ke Za Zhi*, 2019, 37:801-804.[丁乐, 郭虎, 张刚, 向秋莲. 儿童快发性肌张力障碍-帕金森综合征临床和基因分析[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37:801-804.]
- [6] Dobyns WB, Ozelius LJ, Kramer PL, Brashear A, Farlow MR, Perry TR, Walsh LE, Kasarskis EJ, Butler IJ, Breakefield XO. Rapid-onset dystonia-parkinsonism[J]. *Neurology*, 1993, 43:2596-2602.
- [7] Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurrieri F, Goldstein DB, Jóhannesson SH, Mikati MA, Neville B, Nicole S, Ozelius LJ, Poulsen H, Schyns T, Sweadner KJ, Van Den Maagdenberg A, Vilsen B; *ATPIA3* Working Group. Distinct neurological disorders with *ATPIA3* mutation[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13:503-514.
- [8] Svetel M, Ozelius LJ, Buckley A, Lohmann K, Brajković L, Klein C, Kostić VS. Rapid-onset dystonia-Parkinsonism: case report[J]. *J Neurol*, 2010, 257:472-474.
- [9] Carecchio M, Zorzi G, Ragona F, Zibordi F, Nardocci N. *ATPIA3* - related disorders: an update[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22:257-263.
- [10] Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch A, Maschke U, Altmüller J, Frommolt P, Zirn B, Ebinger F, Siemes H, Nürnberg P, Brockmann K, Gärtner J. Heterozygous de-novo mutations in *ATPIA3* in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:764-773.
- [11] Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, Gurrier F, Nicole S, Vries B, Tiziano FD, Fontaine B, Walley NM, Heavin S, Panagiotakaki E, Fiori S, Abiusi E, Di Pietro L, Sweney MT, Newcomb TM, Viollet L, Huff C, Jorde LB, Reyna SP, Murphy KJ, Shianna KV, Gumbs CE, Little L, Silver K, Ptáček LJ, Haan J, Ferrari MD, Bye AM, Herkes GK, Whitelaw CM, Webb D, Lynch BJ, Uldall P, King MD, Scheffer IE, Neri G, Arzimanoglou A, Van Den Maagdenberg AM, Sisodiya SM, Mikati MA; Goldstein DB European Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) Genetics Consortium, Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante (I. B. AHC) Consortium, European Network for Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) for Small and Medium-sized Enterprise (SMEs) Consortium. De novo mutations in *ATPIA3* cause alternating hemiplegia of childhood[J]. *Nat Genet*, 2012, 44:1030-1034.
- [12] de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M, Linazasoro G, Borg M, Tijssen MA, Bressman SB, Dobyns WB, Brashear A, Ozelius LJ. Mutations in the *Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase alpha3* gene *ATPIA3* are associated with rapid-onset dystonia Parkinsonism[J]. *Neuron*, 2004, 43:169-175.
- [13] Sweney MT, Newcomb TM, Swoboda KJ. The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with *ATPIA3* mutations, alternating hemiplegia of childhood, rapid-onset dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond[J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52:56-64.
- [14] Brashear A, Mink JW, Hill DF, Boggs N, McCall WV, Stacy MA, Snively B, Light LS, Sweadner KJ, Ozelius LJ, Morrison L. *ATPIA3* mutations in infants: a new rapid-onset dystonia-Parkinsonism phenotype characterized by motor delay and ataxia[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54:1065-1067.
- [15] Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, Borg M, Frijns CJ, Gollamudi S, Green A, Guimaraes J, Haake BC, Klein C, Linazasoro G, Münchau A, Raymond D, Riley D, Saunders-Pullman R, Tijssen MA, Webb D, Zaremba J, Bressman SB, Ozelius LJ. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the *ATPIA3* gene[J]. *Brain*, 2007, 130:828-835.
- [16] Rosewich H, Baethmann M, Ohlenbusch A, Gärtner J, Brockmann K. A novel *ATPIA3* mutation with unique clinical presentation[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 341(1/2):133-135.
- [17] Nicita F, Travaglini L, Sabatini S, Garavaglia B, Panteghini C, Valeriani M, Bertini E, Nardocci N, Vigeveno F, Capuano A. Childhood-onset *ATPIA3*-related conditions: report of two new cases of phenotypic spectrum[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 30:81-82.
- [18] Termsarasab P, Yang AC, Frucht SJ. Intermediate phenotypes of *ATPIA3* mutations: phenotype-genotype correlations[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2015, 5:336.
- [19] Ozelius LJ. Clinical spectrum of disease associated with *ATPIA3* mutations[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:741-743.
- [20] Xiang YQ, Tang BS, Guo JF. Recent advance in CAPOS syndrome[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2019, 18:430-432.[向雅琴, 唐北沙, 郭纪锋. CAPOS 综合征研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18:430-432.]
- [21] Zhang WH, Ren XT, Feng WX, Chen CH, Ding CH, Lü JL, Han TL. Phenotypic and genotypic characteristics of fever-induced paroxysmal weakness and encephalopathy caused by *ATPIA3* pathogenic variants[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2019, 57:543-547.[张炜华, 任晓敏, 冯卫星, 陈春红, 丁昌红, 吕俊兰, 韩形立. *ATPIA3* 基因变异相关发热诱导阵发性无力及脑病表型和基因型特征研究[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57:543-547.]
- [22] Li SP, Zhang YH. Progress in *ATPIA3* gene-associated neurological disease spectrum[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2018, 56:389-392.[李淑品, 张月华. *ATPIA3* 基因相关的神经系统疾病谱研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56:389-392.]
- [23] Viollet L, Glusman G, Murphy KJ, Newcomb TM, Reyna SP, Sweney M, Nelson B, Andermann F, Andermann E, Acsadi G, Barbano RL, Brown C, Brunkow ME, Chugani HT, Cheyette SR, Collins A, DeBrosse SD, Galas D, Friedman J, Hood L, Huff C, Jorde LB, King MD, LaSalle B, Leventer RJ, Lewelt AJ, Massart MB, Mérida MR 2nd, Ptáček LJ, Roach JC, Rust RS, Renault F, Sanger TD, Sotero de Menezes MA, Tennyson R, Uldall P, Zhang Y, Zupanc M, Xin W, Silver K, Swoboda KJ. Alternating hemiplegia of childhood: retrospective genetic study

- and genotype-phenotype correlations in 187 subjects from the US AHCF registry[J]. PLoS One, 2015, 10:E0127045.
- [24] Heimer G, Sadaka Y, Israelian L, Feiglin A, Ruggieri A, Marshall CR, Scherer SW, Ganelin-Cohen E, Marek-Yagel D, Tzadok M, Nissenkorn A, Anikster Y, Minassian BA, Zeev BB. CAOS-episodic cerebellar ataxia, areflexia, optic atrophy, and sensorineural hearing loss: a third allelic disorder of the *ATPIA3* gene[J]. J Child Neurol, 2015, 30:1749-1756.
- [25] Potic A, Nmezi B, Padiath QS. CAPOS syndrome and hemiplegic migraine in a novel pedigree with the specific *ATPIA3* mutation[J]. J Neurol Sci, 2015, 358(1/2):453-456.
- [26] Dard R, Mignot C, Durr A, Lesca G, Sanlaville D, Roze E, Mochel F. Relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia related to an *ATPIA3* mutation [J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57:1183-1186.
- [27] Stagnaro M, Pisciotto L, Gherzi M, Di Rocco M, Gurrieri F, Parrini E, Prato G, Veneselli E, De Grandis E. *ATPIA3* spectrum disorders: a video-documented history of 7 genetically confirmed early onset cases[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22: 264-271.
- [28] Fornarino S, Stagnaro M, Rinelli M, Tiziano D, Mancardi MM, Traverso M, Veneselli E, De Grandis E. Paroxysmal features responding to flunarizine in a child with rapid-onset dystonia-parkinsonism[J]. Neurology, 2014, 82:2037-2038.
- [29] Tan AH, Ozelius LJ, Brashear A, Lang AE, Ahmad-Annuar A, Tan CT, Lim SY. Rapid-onset dystonia - Parkinsonism in a Chinese girl with a De Novo *ATPIA3* c.2267G > A (p.R756H) genetic mutation[J]. Mov Disord Clin Pract, 2014, 2:74-75.
- [30] Fearon C, McKinley J, McCarthy A, Rebelo P, Goggin C, Magennis B, Aziz T, Green AL, Lynch T. Failure of sequential pallidal and motor thalamus DBS for rapid-onset dystonia-Parkinsonism (DYT12) [J]. Mov Disord Clin Pract, 2017, 5:444-445.

(收稿日期:2021-03-18)

(本文编辑:彭一帆)

【点评】 *ATPIA3* 基因突变致快发病性肌张力障碍-帕金森综合征(RDP)是一种肌张力障碍叠加综合征,为临床十分罕见的神经系统遗传性疾病。由于该病通常呈急性发病,临床极易误诊为获得性疾病。好发于青少年,发热、妊娠、酗酒、情感打击等为常见诱因,典型临床症状为突发性肢体肌张力障碍伴运动迟缓、姿势不稳、吞咽困难,以及进行性构音障碍等。*ATPIA3* 基因检测可早期明确诊断。应注意的是,*ATPIA3* 基因突变存在表型异质性,除表现为快发病性肌张力障碍-帕金森综合征外,还出现交替性偏瘫、小脑共济失调、腱反射消失、高足弓、视神经萎缩、感觉神经性耳聋综合征、婴儿早期癫痫性脑病和复发性脑病伴小脑共济失调等。该报道 1 例学龄前期发病的 *ATPIA3* 基因新发突变致快发病性肌张力障碍-帕金森综合征患儿,发热诱发短时间内即出现运动障碍和言语障碍等,脑脊液和影像学检查均未见异常,经基因检测证实存在 *ATPIA3* 基因新发突变,予以明确诊断,经氯硝西泮治疗后好转。此外,该文还对国内外报道的 61 例 *ATPIA3* 基因突变致快发病性肌张力障碍-帕金森综合征患者进行详细的文献复习,拓宽了该病的疾病谱,有助于提高临床医师对疾病的早期诊断能力。

(天津市儿童医院神经内科 张玉琴教授)

## 《中国现代神经疾病杂志》2021 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL 等国际知名检索机构收录。

本刊订用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座 2 楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email: xdsjbbzz@263.net.cn。