

IQSEC2 基因变异致非典型 Rett 综合征并发育性癫痫性脑病四例遗传学特点分析

林丽 崔珍珍 何凡 赵晓玲 金丹群 杨斌

【摘要】目的 总结 *IQSEC2* 基因变异致非典型 Rett 综合征合并发育性癫痫性脑病的临床及遗传学特点。**方法与结果** 安徽省儿童医院 2020 年 5 月至 2022 年 4 月诊断与治疗 4 例 *IQSEC2* 基因变异致非典型 Rett 综合征合并发育性癫痫性脑病患者, 男性 2 例, 女性 2 例且为同卵双生子; 发病前均有全面性发育迟缓, 2 岁时逐渐出现频繁拍手、咬手、睡眠紊乱(睡眠增多或难以入睡)、磨牙等非典型 Rett 综合征表现, 后逐渐出现发育倒退及癫痫发作, 癫痫发作首发年龄为 2 岁 2 个月至 2 岁 10 个月, 均以全面性强直-阵挛发作发病, 病程 2~11 个月时出现痉挛发作, 3 例(例 2、例 3、例 4)伴局灶性发作。4 例视频脑电图背景均为 4~6 Hz θ 波, 发作间期为广泛性多灶性尖慢复合波。3 例(例 2、例 3、例 4)头部 MRI 可见异常征象, 以脑沟增深为主。全外显子组测序提示 *IQSEC2* 基因致病性变异和可能致病性变异, 2 例(例 1、例 2)为 *IQSEC2* 基因 c.608dup(p.Gln204Profs*35)移码突变, 2 例(例 3、例 4)为 *IQSEC2* 基因 c.2231C>A(p.Ser744Ter)和 c.2521C>T(p.Gln841Ter)无义突变, 4 例突变位点国内外均未见报道。4 例均接受多种抗癫痫发作药物治疗。末次随访年龄 4 岁 3 个月至 6 岁 3 个月, 均无法独行, 无主动语言, 例 1 患儿 3 年无癫痫发作, 例 2、例 4 偶有发作, 例 3 至今仍发作频繁。**结论** *IQSEC2* 基因变异可表现为非典型 Rett 综合征, 伴难治性痉挛发作, 男女均有严重表型, 同一突变位点临床表型严重程度不一。本研究丰富了 *IQSEC2* 基因变异谱和临床表型谱, 扩展了 Rett 综合征及发育性癫痫性脑病的遗传谱, 为疾病的临床诊疗及后续研究提供了指导。

【关键词】 Rett 综合征; 癫痫; 基因; 突变

Analysis of genetic characteristics in four children with atypical Rett syndrome and developmental epileptic encephalopathy caused by *IQSEC2* gene variation

LIN Li¹, CUI Zhen-zhen¹, HE Fan¹, ZHAO Xiao-ling², JIN Dan-qun², YANG Bin¹

¹Department of Neurology, ²Department of Intensive Care Unit, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, Anhui, China

Corresponding author: YANG Bin (Email: 0111yangbin@sina.com)

【Abstract】Objective Summarize the clinical and genetic characteristics of atypical Rett syndrome and developmental epileptic encephalopathy caused by *IQSEC2* gene variation. **Methods and Results** From May 2020 to April 2022, Anhui Provincial Children's Hospital diagnosed and treated 4 children with atypical Rett syndrome and developmental epileptic encephalopathy caused by *IQSEC2* gene variation, including 2 males and 2 females were a pair of identical twins. They all had comprehensive developmental delay before onset. At the age of 2 years, all cases gradually exhibited clinical manifestations of atypical Rett syndrome, such as frequent clapping, biting, sleep disorders (increased sleep or difficulty falling asleep), and grinding teeth, followed by developmental regression and seizures. The initial age of epilepsy was from 2 years and 2 months to 2 years and 10 months. All cases started with generalized tonic-clonic seizure, with epileptic spasm occurring between 2 and 11 months of course. Case 2, Case 3 and Case 4 were also accompanied by focal seizures. Four cases with VEEG background of 4-6 Hz θ wave, the VEEG during the interictal phase was a broad multifocal sharp slow complex wave. In Case 2, Case 3 and Case 4,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.08.012

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(项目编号:1804h08020282)

作者单位:230051 合肥,安徽省儿童医院神经内科(林丽、崔珍珍、何凡、杨斌),重症医学科(赵晓玲、金丹群)

通讯作者:杨斌,Email:0111yangbin@sina.com

MRI was abnormal, mainly with increased depth of cerebral hemispheric sulcus and gyrus. The whole exome sequencing suggested pathogenicity and possible pathogenic variations in the *IQSEC2* gene, Case 1 and Case 2 were frameshift mutations of c.608dup (p.Gln204Profs*35), while Case 3 and Case 4 were nonsense mutations of c.2231C > A (p.Ser744Ter) and c.2521C > T (p.Gln841Ter), respectively. The four mutation sites have not been reported domestically or internationally. All cases received treatment with multiple antiepileptic seizure medicine. The last follow-up age was from 4 years and 3 months to 6 years and 3 months. All cases were unable to walk alone and had no active language. There were no seizures in Case 1 for 3 years, occasional seizures in Case 2 and Case 4, and frequent seizures in Case 3.

Conclusions *IQSEC2* gene variation can manifest as atypical Rett syndrome, which can be accompanied by refractory epileptic spasms. Both males and females have severe phenotypes, and the severity of clinical phenotypes at the same mutation site varies. Our report enriches the variation spectrum and clinical phenotype spectrum of the *IQSEC2* gene, expands the genetic spectrum of Rett syndrome and developmental epileptic encephalopathy, and provides value for the clinical diagnosis, treatment and subsequent research of this disease.

[Key words] Rett syndrome; Epilepsy; Genes; Mutation

This study was supported by Key Research and Development Program of Anhui (No. 1804h08020282).

Conflicts of interest: none declared

Rett 综合征是一种神经发育障碍性疾病,常发生于女性婴幼儿(6~18 个月),临床多表现为智力障碍、语言障碍、手部刻板动作、步态异常及无意识尖叫,典型 Rett 综合征多由 *MeCP2* 基因变异所致,非典型 Rett 综合征临床极为少见,其致病基因多为 *CDKL5* 和 *FOXG1*^[1]。发育性癫痫性脑病指发育障碍或倒退与癫痫活动及潜在遗传病因均相关的一组疾病,从婴幼儿到儿童均可发病^[2]。研究显示, Xp11.22 染色体上的 *IQSEC2* 基因编码一种兴奋性突触中的丰富蛋白质,在神经元发育和突触可塑性中发挥重要作用,该基因变异多与严重智力障碍、发育迟滞及孤独症有关^[3-4],呈 X 连锁显性遗传。目前,国外针对 *IQSEC2* 基因变异致非典型 Rett 综合征合并发育性癫痫性脑病的报道较少^[5-6];国内仅报道 6 例 *IQSEC2* 基因变异致发育性癫痫性脑病例^[7],未见 Rett 综合征表型的报道。安徽省儿童医院于 2020 年 5 月至 2022 年 4 月诊断与治疗 4 例 *IQSEC2* 基因变异致非典型 Rett 综合征合并发育性癫痫性脑病患者,总结其临床及遗传学特点,以期提高临床对疾病的认知。

临床资料

例 1 和例 2 同卵双生姊妹,女性,3 岁 2 个月。同卵双生之姐(例 1)因反复发作性抽搐 1 年,新发点头、拥抱样发作 1 个月;同卵双生之妹(例 2)因反复发作性抽搐 6 个月,新发点头、拥抱样发作 1 个月,均于 2020 年 5 月 11 日入院。例 1 于 1 年前(2019 年

4 月)无明显诱因出现反复抽搐发作,形式为全面性强直-阵挛发作,表现为双眼上翻、口唇发绀、意识不清、四肢强直抖动,持续约 1 分钟后自行缓解,缓解后如常,发作频率为 1~2 次/d;例 2 于 6 个月前(2019 年 10 月)出现相同症状,均在当地医院行脑电图检查可见痫样放电,诊断为“癫痫”,予左乙拉西坦 20 mg/(kg·d)口服,并逐渐增量至 30 mg/(kg·d)维持治疗,例 1 癫痫发作完全控制 11 个月,例 2 完全控制 5 个月。2 例患儿均于 1 个月前(2020 年 4 月)突发痉挛发作,表现为点头、拥抱样发作,每日发作数次至十数次,例 2 还伴有局灶性发作,表现为双眼向右侧凝视,约 1 分钟后自行缓解,数天发作 1 次,再次至当地医院就诊,增加奥卡西平 15 mg/(kg·d)口服并逐渐增量至 30 mg/(kg·d),治疗 1 个月,癫痫发作未见好转,为求进一步治疗遂至我院,门诊以“癫痫”收入院。2 例患儿自发病以来,精神、饮食可,睡眠节律紊乱(睡眠增多或难以入睡),大小便正常,体重无明显变化。患儿为足月剖宫产,例 1 出生时体重 3.80 kg、例 2 为 2.40 kg,无窒息缺氧史;例 1 于 5 个月抬头,1 岁 2 个月方可独坐,2 岁仅可独行 1~2 米,行走时步基增宽、易跌倒,双手主动抓握较稳;例 2 于 6 个月抬头,1 岁 8 个月方可独坐,2 岁仅可站立但不能独行,双手主动抓握不稳;2 例患儿均无主动语言,2 岁后逐渐出现频繁拍手、咬手、无意识尖叫,好磨牙,睡眠节律紊乱,对疼痛反应不敏感等,且发育逐渐倒退。父母非近亲婚配,身体健康。入院后体格检查:2 例患儿神志清楚,表情不灵活,

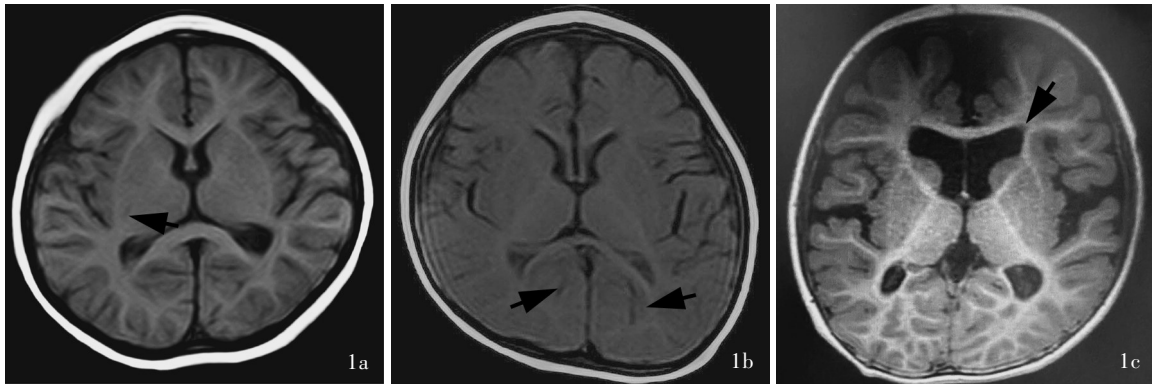


图1 头部MRI检查所见 1a 例2患儿横断面T₁WI显示,右侧基底节区及左侧侧脑室后角旁细条状低信号影(箭头所示) 1b 例3患儿横断面T₁WI显示,双侧侧脑室旁片状低信号影(箭头所示),额叶偏小,脑沟增深,胼胝体压部变细 1c 例4患儿横断面T₁WI显示脑沟增深,脑室稍扩张(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings Axial T₁WI showed thin strip hypointensity in the right basal ganglia area and the posterior horn of the left ventricle of Case 2 (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₁WI showed patchy hypointensity in bilateral paraventricular (arrows indicate), and small frontal lobes, deep sulcus and gyrus in cerebral hemispheres, and thin compression in the corpus callosum were seen of Case 3 (Panel 1b). Axial T₁WI showed deepened sulcus in cerebral hemisphere and slightly dilated ventricles of Case 4 (arrow indicates, Panel 1c).

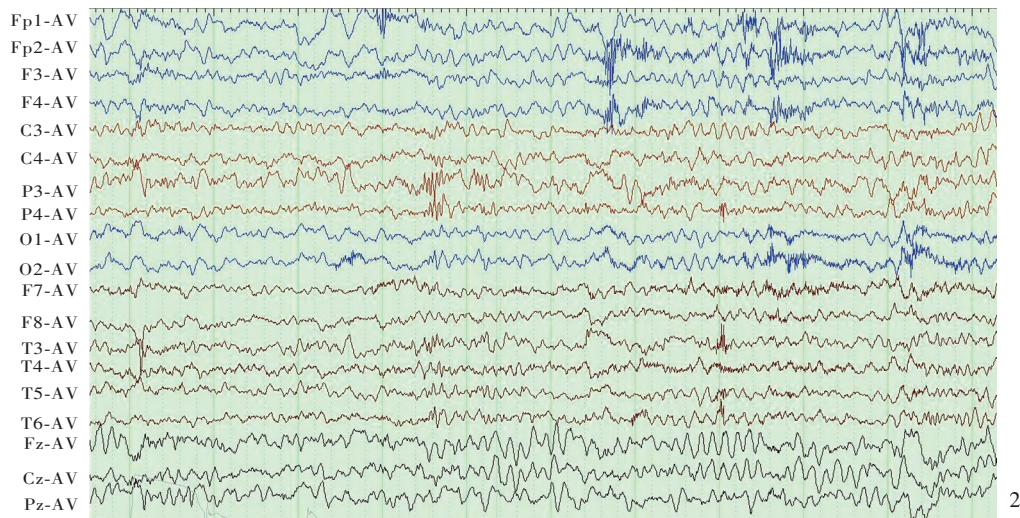
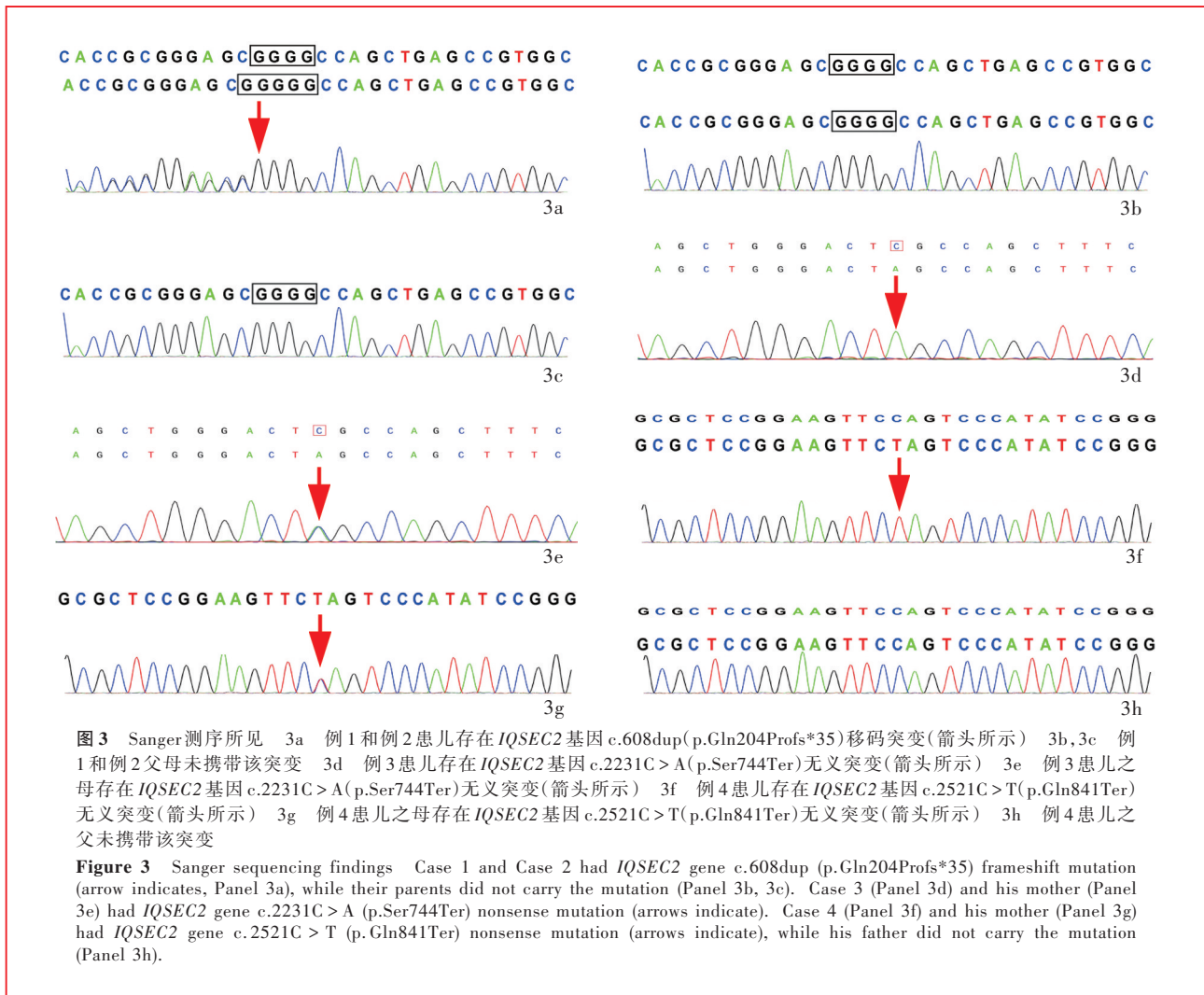


图2 例2患儿视频脑电图监测显示,背景活动为4~6 Hz θ波
Figure 2 VEEG of Case 2 showed the background was 4-6 Hz θ wave.

仅可无意识尖叫,无主动语言,四肢肌力4级、肌张力减低,余无异常。实验室检查各项指标均于正常值范围。心脏及腹部超声未见异常。头部MRI检查,例1未见明显异常;例2可见右侧基底节区及左侧侧脑室后角旁细条状长T₁信号(图1)。视频脑电图监测,2例患儿背景活动偏慢(4~6 Hz θ波),均监测到痉挛发作,发作间期可见广泛性多灶性尖慢复合波(图2)。Gesell量表发育商(DQ)评分均为重至极重度发育迟缓(25~39分为重度发育迟缓、<25分为极重度发育迟缓)。为探寻癫痫及发育迟缓原因完善基因检测,采集例1、例2及其父母外周静脉血各3 ml(送检北京全谱医学实验检验室)行家系全外

显子组测序(WES),2例患儿均存在*IQSEC2*基因c.608dup(p.Gln204Profs*35)移码突变;Sanger测序验证,其父母均为野生型(图3);进一步对其父母进行扩增子超高深度测序,显示该变异的突变率均为零,排除其父母为嵌合体的可能;明确例1和例2患儿为X染色体新发杂合突变,系发生于*IQSEC2*基因外显子1的移码突变,导致*IQSEC2*蛋白CC结构域后关键功能域未表达(图4)。在Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q5JU85/entry#structure>)下载*IQSEC2*蛋白三级结构图,经UCSF ChimeraX软件(<https://www.cgl.ucsf.edu/chimerax/download.html>)^[8]展示移码突变前后蛋白



构象变化(图5),根据2019年美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)指南,该变异为致病性变异(PVS1 + PS2 + PM2_supporting + PP1)。例1和例2最终明确诊断为发育性癫痫性脑病;非典型Rett综合征。均予以促肾上腺皮质激素2 U/(kg·d)静脉泵入冲击治疗,2周之后改为泼尼松2 mg/(kg·d)口服并序贯减停,总疗程3个月;住院期间联合丙戊酸钠25 mg/(kg·d)口服并逐渐减停奥卡西平。2例患儿均住院21天,出院时例1癫痫发作完全控制、例2癫痫发作频率明显减少(降至1~2次/d)。出院后遵医嘱长期服用左乙拉西坦30 mg/(kg·d)和丙戊酸钠25 mg/(kg·d)。出院后3个月(2020年9月)门诊随访,例1无癫痫发作,未予调整药物;例2加用拉莫三嗪,初始剂量为0.15 mg/(kg·d)口服,逐渐增量至5 mg/(kg·d),症状未见明显改善。5个月后(2021年2月)门诊复诊,例1无发作,未调整药物;例2加用吡仑帕奈,初始剂量为1 mg/(kg·d)口服,逐渐增量

至6 mg/(kg·d),发作频率稍减少(数天发作1次)。至末次门诊随访(2023年6月),2例患儿均未出现癫痫发作,但仍有频繁拍手、咬手、无意识尖叫,好磨牙,睡眠增多或难以入睡等症状,无主动语言,运动功能较癫痫发作前明显倒退,例1仅可独自站立,不能独行,双手主动抓握不稳;例2独自站立不稳,仅能独坐,双手无主动抓握。

例3 男性,3岁2个月。主因反复发作性抽搐4个月,新发点头、拥抱样发作2个月,遂于2022年4月5日入院。患儿4个月前(2021年12月)出现反复抽搐发作,形式为全面性强直-阵挛发作,表现为双眼上翻、口唇发绀、意识不清、四肢强直抖动,持续约2分钟后自行缓解,发作频率1~2次/d,遂至我院门诊就诊,视频脑电图可见痫样放电,临床诊断为“癫痫”,予以丙戊酸钠25 mg/(kg·d)口服,癫痫发作完全控制2个月。2个月前(2022年2月)突发痉挛发作,表现为点头、拥抱样发作,每日发作数十

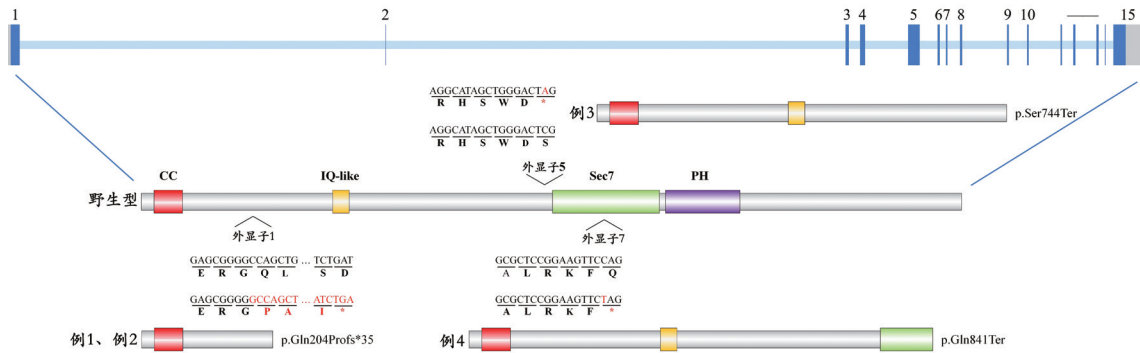


图 4 野生型和 4 例突变型 IQSEC2 蛋白结构域示意图: *IQSEC2* 基因包含 15 个外显子(蓝色竖线所示), 例 1 和例 2 患儿存在 *IQSEC2* 基因外显子 1 c.608dup(p.Gln204Profs*35)移码突变, 导致 IQSEC2 蛋白 CC 结构域后的关键功能域未表达; 例 3 患儿存在 *IQSEC2* 基因外显子 5 c.2231C > A (p.Ser744Ter) 无义突变, 导致 IQSEC2 蛋白 IQ 结构域后的关键功能域未表达; 例 4 患儿存在 *IQSEC2* 基因外显子 7 c.2521C > T (p.Gln841Ter) 无义突变, 影响 IQSEC2 蛋白 Sec7 及其后结构域

Figure 4 Schematic diagram of IQSEC2 protein domain of wild type and 4 cases of mutant type. The *IQSEC2* gene contains 15 exons (blue vertical lines indicate). In Case 1 and Case 2, there was a frameshift mutation in *IQSEC2* gene exon 1 c.608dup (p.Gln204Profs*35), which resulted in the non-expression of the key functional domain behind the CC domain of IQSEC2 protein. In Case 3, there was a nonsense mutation in *IQSEC2* gene exon 5 c.2231C > A (p.Ser744Ter), which resulted in the non-expression of the key functional domain behind the IQ domain of IQSEC2 protein. In Case 4, there was a nonsense mutation in *IQSEC2* gene exon 7 c.2521C > T (p.Gln841Ter), which affected Sec7 and its subsequent domain of IQSEC2 protein.

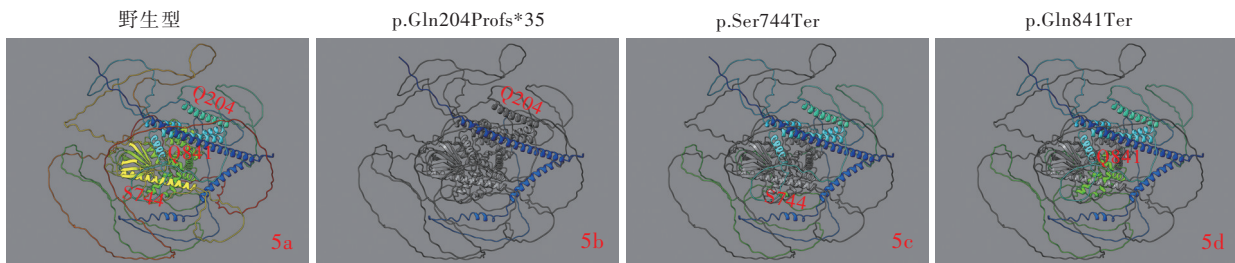


图 5 IQSEC2 蛋白三级结构图 5a 野生型 IQSEC2 蛋白的三级结构 5b 例 1 和例 2 患儿第 204 位谷氨酰胺突变为脯氨酸, 继续翻译 35 个氨基酸终止, 且翻译序列与野生型序列不同(黑色部分为差异和缺失部分) 5c 例 3 患儿第 744 位丝氨酸突变为终止密码子, 提前终止翻译(黑色部分为缺失部分) 5d 例 4 患儿第 841 位谷氨酰胺突变为终止密码子, 提前终止翻译(黑色部分为缺失部分)

Figure 5 IQSEC2 protein tertiary structure image. Wild type IQSEC2 protein tertiary structure (Panel 5a). Case 1 and Case 2 showed that glutamine at 204 positions changed to proline, and 35 amino acids continued to be translated and terminated. The translation sequence was also different from the wild type sequence (the black part indicated differences and deletions, Panel 5b). Case 3 showed that serine at 744 positions changed to a termination codon (the black part indicated deletions, Panel 5c). Case 4 showed that glutamine at 841 positions changed to a termination codon (the black part indicated deletions, Panel 5d).

次, 伴局灶性发作, 表现为双眼向左侧凝视、头偏向右侧, 持续约 1 分钟后自行缓解, 数天发作 1 次。再次至我院门诊就诊, 加用拉莫三嗪 0.15 mg/(kg·d) 口服, 并逐渐增量至 5 mg/(kg·d), 癫痫发作仍较频繁, 遂收入院。患儿自发病以来, 精神、饮食尚可, 睡眠节律紊乱(睡眠增多或难以入睡), 大小便正常, 体重无明显变化。患儿为头胎首产, 足月顺产, 出生体重为 3.05 kg, 无产伤史和窒息缺氧史, 6 个月抬头, 2 岁方可独坐, 双手无主动抓握, 无主动语言, 2 岁后逐渐出现频繁拍手、咬手、无意识尖叫, 好磨牙等表现, 且发育逐渐倒退; 父母非近亲婚配, 其母有智力障碍, 但生活可自理, 不伴癫痫发作, 其父身

体健康, 余家族成员无类似疾病病史。入院时体格检查: 神志清楚, 表情不灵活, 仅可无意识尖叫, 无主动语言, 四肢肌力 4 级、肌张力减低, 余未见异常。实验室检查各项指标均于正常值范围。心脏超声未见异常。头部 MRI 显示, 双侧侧脑室旁片状长 T₁ 信号, 额叶偏小, 脑沟增深, 胼胝体较细(图 1)。视频脑电图显示, 背景活动偏慢(4~6 Hz θ 波), 监测到痉挛发作及局灶性发作, 发作间期可见广泛性多灶性尖慢复合波(图 6)。Gesell 量表发育商评分为重至极重度发育迟缓。基因检测: 采集患儿及其母外周静脉血各 3 ml(送检深圳安吉康尔医学检验实验室), 完善 WES 测序, 结果显示, 患儿存在 *IQSEC2*

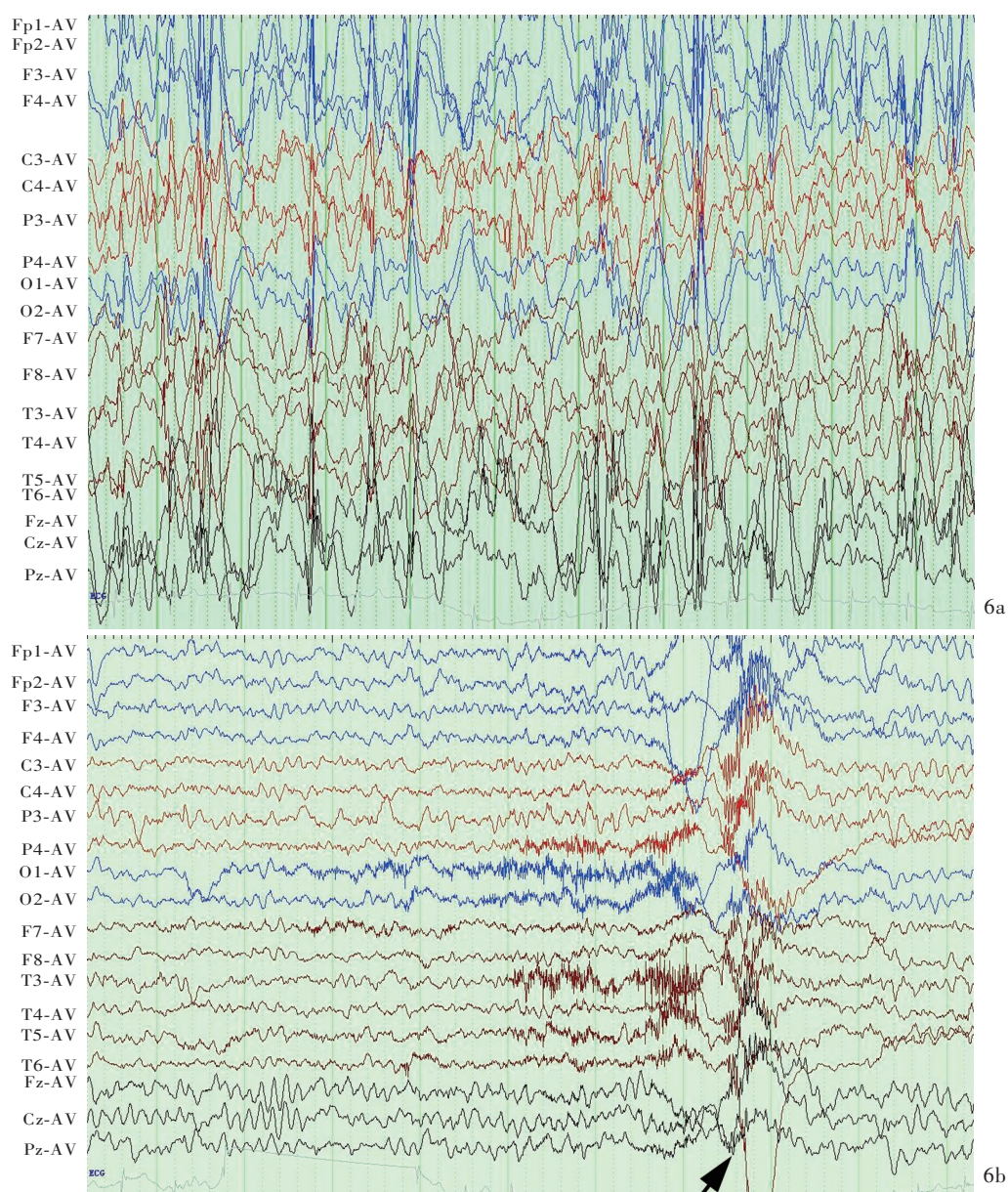


图6 例3患儿视频脑电图监测所见 6a 发作间期可见广泛性多灶性尖慢复合波 6b 突发点头、拥抱样发作,同期视频脑电图可见多位相慢波复合快波持续约1秒(箭头所示)

Figure 6 VEEG findings of Case 3 Extensive multifocal sharp slow complex waves were observed during the interval between episodes (Panel 6a). Case 3 had a sudden nodding and hugging seizure, and VEEG showed multi-phase slow wave and compound fast wave in the same period, which lasted for about 1 second (arrow indicates, Panel 6b).

基因 c.2231C > A (p.Ser744Ter) 无义突变; Sanger 测序验证, 母亲携带相同突变(图3)。提示该患儿为发生于 IQSEC2 基因外显子5的无义突变, 导致 IQSEC2 蛋白 IQ 结构域后关键功能域未能表达(图4), 通过 UCSF ChimeraX 构建基因变异前后蛋白构象变化(图5), 根据2019年 ACMG 指南, 该变异为可能的致病性变异 (PVS1 + PM2_supporting)。最终明确诊断为发育性癫痫性脑病; 非典型 Rett 综合征。

入院后予以促肾上腺皮质激素 2 U/(kg·d) 静脉泵入冲击治疗 14 天, 改为泼尼松 2 mg/(kg·d) 口服并序贯减停, 总疗程 3 个月。共住院 19 天, 出院时癫痫发作频率稍减少, 但每天仍发作数次, 后期发作加重, 每日发作数十次。出院后 4 个月(2022年8月) 门诊随访时加用氨己烯酸 100 mg/(kg·d) 口服, 6 个月后无好转停用; 并于 2022 年 9 月在我院行生酮饮食治疗, 症状无明显变化; 3 个月后(2022 年 11 月)

门诊随访时加用托吡酯 5 mg/(kg·d)口服,仍未见好转;至末次随访(2023年6月)时每日发作数十次,仍有频繁拍手、咬手、无意识尖叫,好磨牙等行为,无主动语言,运动能力较癫痫发作前明显倒退,独坐不稳,不能独自站立,双手功能亦明显倒退。

例 4 男性,3岁8个月。主因反复发作性抽搐 15 个月,新发点头、拥抱样发作 2 个月,2022 年 1 月 6 日入院。患儿 15 个月前(2020 年 10 月)出现反复抽搐发作,形式为全面性强直-阵挛发作,表现为双眼上翻、口唇发绀、意识不清、四肢强直抖动,持续约 2 分钟后自行缓解,发作频率 2~3 次/d,外院视频脑电图可见痫样放电,诊断为“癫痫”,服用丙戊酸钠 25 mg/(kg·d),癫痫发作完全控制 7 个月。8 个月前(2021 年 5 月)突发痉挛发作,表现为点头、拥抱样发作,每日发作数十次,或出现双眼向左侧凝视,持续约 1 分钟后自行缓解,数天发作 1 次,辗转多地就诊,予以促肾上腺皮质激素 2 U/(kg·d)静脉泵入冲击治疗 14 天,稍有好转,后发作加重,先后加用氨己烯酸 100 mg/(kg·d)、托吡酯 5 mg/(kg·d)、拉莫三嗪 5 mg/(kg·d)、氯巴占 0.20 mg/(kg·d)口服均未控制发作,为求进一步治疗至我院就诊。患儿自发病以来,精神、食纳可,睡眠节律紊乱(睡眠增多或难以入睡),大小便未见明显异常,体重无明显改变。患儿为头胎首产,足月剖宫产,出生体重 2.70 kg,无窒息缺氧史,7 个月抬头,2 岁方可独坐,双手无主动抓握,无主动语言,2 岁后逐渐出现频繁拍手、无意识尖叫,好磨牙等表现,且发育逐渐倒退;父母非近亲婚配,其母存在智力障碍,不伴癫痫发作,其父身体健康,余家族成员无类似疾病病史。入院后体格检查:神志清楚,表情不灵活,四肢肌力 4 级、肌张力减低,余未见异常。实验室检查各项指标均于正常值范围。心脏及腹部超声未见异常。头部 MRI 显示,脑沟增深,脑室稍扩张(图 1)。视频脑电图显示,背景活动偏慢(4~6 Hz θ 波),监测到痉挛发作,发作间期可见广泛性多灶性尖慢复合波。Gesell 量表发育商评分为重至极重度发育迟缓。基因检测:采集患儿及其父母外周静脉血各 3 ml(送检北京全谱医学实验检验室),完善家系 WES 测序,结果显示,患儿存在 *IQSEC2* 基因 c.2521C>T(p.Gln841Ter)无义突变;Sanger 测序验证,母亲携带相同变异,其父为野生型(图 3)。提示该患儿为发生在 *IQSEC2* 基因外显子 7 的无义突变,影响 Sec7 结构域及其后结构域(图 4);通过 UCSF ChimeraX 构建基因变异前后

蛋白构象变化(图 5),根据 2019 年 ACMG 指南,该变异为可能的致病性变异(PVS1 + PM2_supporting)。最终明确诊断为发育性癫痫性脑病;非典型 Rett 综合征。入院后继续服用上述药物,并予以生酮饮食治疗。患儿共住院 14 天,出院时癫痫发作未见好转。出院后 12 个月(2023 年 1 月)门诊随访时癫痫发作无好转,遂停止生酮饮食,发作频繁;3 个月后(2023 年 4 月)于外院行迷走神经刺激术(VNS),癫痫发作频率明显减少(数天发作 1 次)。至末次随访(2023 年 6 月)时,患儿仍有频繁拍手、咬手、无意识尖叫、好磨牙等行为,无主动语言,运动能力较癫痫发作前明显倒退,独坐不稳,不能独自站立,双手功能亦明显倒退。

讨 论

IQSEC2 基因(NM_001111125, OMIM: 309530)共包含 15 个外显子,跨越 X 染色体 Xp11.22 的 60.11 kb 基因组区域,编码 1488 个氨基酸(aa)组成的 *IQSEC2* 蛋白,中文称为鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),在神经元发育和突触可塑过程中起重要作用^[9]。*IQSEC2* 蛋白包含多个关键结构域:氨基末端(N-端)CC 结构域(23~74aa)、IQ 结构域(347~376aa)、Sec7 结构域(746~939aa)、PH 结构域(951~1085aa)^[9](图 4)。一项 *IQSEC2* 基因型与表型的回顾性总结显示,*IQSEC2* 基因有多种不同的突变类型,包括错义突变、无义突变、移码突变、剪接位点突变、拷贝数变异及染色体易位等,错义突变引起致病性变体多发生在 *IQSEC2* 基因关键结构域,如 IQ、Sec7 或 PH 结构域,且表型较轻微,多为遗传性变异;无义突变、移码突变、剪接位点突变及拷贝数变异引起致病性变体可发生在 *IQSEC2* 基因任何位置,且大多数为新发突变,表型较严重,由于 *IQSEC2* 基因变异患者的表型不仅受基因变异类型及位置的影响,还与患者性别有关,使得 *IQSEC2* 基因型-表型关系变得较为复杂^[10]。

IQSEC2 基因变异患者主要表现为智力障碍,部分合并语言障碍、精神障碍及癫痫发作^[10-11]。Brant 等^[12]通过诱导型多能干细胞(iPSCs)技术获得 *IQSEC2* 基因变异的海马神经元,发现未成熟的齿状回颗粒神经元极度兴奋,钠离子和钾离子电流增加,且未成熟神经元中抑制性神经元数目显著减少,进一步导致未成熟神经元过度兴奋;随着变异神经元的成熟老化,其兴奋性逐渐降低,钠离子和

钾离子电流减少,突触和网络活动度降低,参与突触传递和神经元分化的失调,成熟神经元的存活率较低,且其表面 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)的表达降低,故研究者认为,早期过度兴奋性神经元和抑制性神经元数目减少可导致癫痫发作,而成熟神经元中突触活动减少则可导致智力障碍。

本研究4例患儿均符合2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)关于发育性癫痫性脑病的诊断特点^[2],即癫痫和遗传因素共同导致的发育障碍诊断为发育性癫痫性脑病。王佃晖等^[7]报告6例*IQSEC2*基因变异致发育性癫痫性脑病患儿,其中男性5例,女性1例,癫痫发作前均有全面性发育迟缓,以痉挛发作及局灶性发作为主,多种抗癫痫发作药物(ASM)难以控制^[5],与本研究表型相符。此外,本研究4例患儿还符合2010年修订的非典型Rett综合征的诊断标准^[1]:典型Rett综合征的诊断须具备所有主要标准,非典型Rett综合征须至少满足4项主要标准中的2项以及11项支持标准中的5项,主要标准包括,(1)已获得的有目的的手部功能部分或完全丧失。(2)已获得的语言功能部分或完全丧失。(3)步态异常。(4)手部刻板动作。支持标准包括,(1)清醒时呼吸节律紊乱。(2)清醒时磨牙。(3)睡眠模式受损。(4)肌张力异常。(5)外周血管舒缩功能障碍。(6)脊柱侧弯或后凸。(7)生长发育迟缓。(8)手足小而凉。(9)不适宜的笑或尖叫。(10)疼痛反应降低。(11)强烈的眼神交流,“眼睛对视”。本研究4例患儿均满足主要标准中3项及支持标准中5项,故明确诊断为非典型Rett综合征。此外,4例患儿视频脑电图背景活动均偏慢,与Rett综合征普遍的视频脑电图背景活动减慢相似^[1]。国外曾报告21例*IQSEC2*基因变异患儿,14例表现出部分典型Rett综合征样行为,其中4例甚至符合典型Rett综合征的大多数主要标准;21例患儿均有智力障碍,70%出现癫痫发作,48%无主动语言,43%存在手部刻板动作,57%双手功能完全丧失或功能非常有限^[6]。针对*IQSEC2*、*CDKL5*及*MeCP2*基因缺陷的成年小鼠模型的观察发现,皮质小白蛋白细胞数目增加,小白蛋白表达升高^[13-14];进一步检测模型小鼠脑组织*IQSEC2*蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶样5(*CDKL5*)的表达,发现这两种蛋白信号显著重叠,均在基底节、嗅球、大脑皮质、小脑和海马中表达,提示脑组织*IQSEC2*蛋白的表达模式可以反映

*CDKL5*蛋白表达谱^[15]。*CDKL5*基因可以介导甲基CpG结合蛋白2(*MeCP2*)磷酸化^[16],且典型Rett综合征多由*MeCP2*基因变异所致,非典型Rett综合征多由*CDKL5*基因变异所致^[1];此外,*IQSEC2*及*MeCP2*基因变异相关疾病的发病机制中均涉及AMPA介导的突触传递^[17],基于上述证据,可以认为*IQSEC2*基因变异的发病机制与其他Rett综合征相关致病基因有相同的分子途径,这些发现均支持*IQSEC2*基因变异是导致非典型Rett综合征的原因。

既往研究多认为,由于X染色体失活,*IQSEC2*基因相同突变位点的病例在男性中的表型较女性更严重,女性杂合子多无表型或表型较轻微^[3],本研究2例女性患儿均表现为较严重表型,考虑是由于发生在*IQSEC2*基因外显子1的移码突变导致*IQSEC2*蛋白关键功能域均未表达,严重影响蛋白质功能,进而呈现严重表型,且*IQSEC2*及*KDM5C*基因是人类X染色体上为数很少的可以逃避失活的基因^[18],逃逸基因的新发功能丧失变异体可能导致女性患者更严重的表型^[10],例1、例2患儿为新发功能丧失,即多个关键功能域未表达,可解释2例患儿严重表型。此外,2例患儿为同卵双生子,有相同的突变位点,但临床表型严重程度不一,例1予以抗癫痫治疗,至今有3年未见癫痫发作;例2服用多种抗癫痫发作药物仍有癫痫发作,进一步说明*IQSEC2*基因表达不仅与突变类型及突变位置有关,也受外界环境等因素的影响。例3、例4患儿存在*IQSEC2*基因外显子5和7的无义突变,严重影响IQ和Sec7及其后关键功能域功能以及GDP与GTP的互换,从而影响蛋白质功能^[9],其影响的结构域少于例1和例2,但临床表型却更加严重;此外,例3、例4患儿之母均为杂合突变,仅表现为智力障碍,生活可自理,无癫痫发作。有研究汇总42例*IQSEC2*基因变异患者,包括20例女性和22例男性,男性存在重至极重度智力障碍,而女性存在轻至重度智力障碍;男性患者较女性存在更加严重的语言障碍,20例男性和4例女性无语言功能;35例有癫痫发作,其中14例为女性、21例为男性^[19]。进一步证实由于X染色体失活,*IQSEC2*基因变异患者在男性中的表型较女性更严重。

目前国内未见关于*IQSEC2*基因变异致Rett综合征合并发育性癫痫性脑病的治疗方案,仅有关于*IQSEC2*基因变异致癫痫的治疗报道^[7]。国外可见*IQSEC2*基因变异致发育性癫痫性脑病的治疗^[5,20],

但关于 Rett 综合征合并发育性癫痫性脑病的治疗未见报道,故本研究主要阐述 *IQSEC2* 基因变异相关疾病的治疗。关于 *IQSEC2* 基因变异相关疾病暂无特效治疗方法,变异致发育及行为障碍多采用康复训练和行为指导。*IQSEC2* 基因变异致癫痫常规抗癫痫发作药物及生酮饮食均无法治愈,发育性癫痫性脑病患者表现出更明显的耐药性,促肾上腺皮质激素或类固醇激素可缓解部分 *IQSEC2* 基因变异导致的痉挛发作^[5,20]。本研究 4 例患儿早期接受常规抗癫痫发作药物治疗均有不同程度好转,2 例患儿(例 3、例 4)予以生酮饮食未见缓解,4 例患儿予以促肾上腺皮质激素冲击治疗均有不同程度缓解,与上述报道相一致。既往研究认为 *IQSEC2* 基因变异可以导致早期未成熟的海马神经元过度兴奋和 γ -氨基丁酸(GABA)神经元数目减少,从而诱发癫痫发作^[4],故可解释常规抗癫痫发作药物对该病有一定疗效。本研究例 4 患儿经促肾上腺皮质激素以及多种抗癫痫发作药物治疗后仍有频繁发作,后予以迷走神经刺激术后抽搐发作明显好转。王佃晖等^[7]也报告 1 例 *IQSEC2* 基因变异致发育性癫痫性脑病患者,经迷走神经刺激术后癫痫发作频率减少 30%,提示迷走神经刺激有可能成为有效治疗方法,但尚待大样本临床试验的证实。研究者继续在动物实验中尝试寻找治疗方法, Jabarin 等^[21]在 *IQSEC2* 基因错义突变(p. Ala350Val)小鼠模型中发现,AMPA 正变构调节剂可在 AMPAR 水平绝对降低的情况下增加 AMPAR 活性,促进 AMPAR 介导的突触传递,从而改善 *IQSEC2* 基因变异导致的行为异常。亦有研究发现,通过提高环境温度可以减少 *IQSEC2* 基因 p. Ala350Val 突变小鼠癫痫发作,且这些小鼠成年后发声功能有所提高^[22]。随着对 *IQSEC2* 基因变异发病机制的深入研究,期待有效的靶点治疗药物的出现。

综上所述,本研究通过 WES 测序结合临床明确诊断 4 例 *IQSEC2* 基因变异致非典型 Rett 综合征合并发育性癫痫性脑病患者。对于存在 Rett 综合征及发育性癫痫性脑病表型的患儿,在基因诊断分析时除分析常见致病基因外,还应分析有无 *IQSEC2* 基因变异。本研究扩充了 *IQSEC2* 基因变异的数据库,丰富了临床表型,扩展了 Rett 综合征及发育性癫痫性脑病的遗传谱,为疾病的临床诊疗及后续研究提供指导价值。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK; RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68:944-950.
- [2] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:512-521.
- [3] Baladron B, Mielu LM, López-Martín E, Barrero MJ, Lopez L, Alvarado JI, Monzón S, Varona S, Cuesta I, Cazorla R, Lara J, Iglesias G, Román E, Ros P, Gomez-Mariano G, Cubillo I, Miguel EH, Rivera D, Alonso J, Bermejo-Sánchez E, Posada M, Martínez-Delgado B. Differences in expression of *IQSEC2* transcript isoforms in male and female cases with loss of function variants and neurodevelopmental disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:9480.
- [4] Mehta A, Shirai Y, Kouyama-Suzuki E, Zhou M, Yoshizawa T, Yanagawa T, Mori T, Tabuchi K. *IQSEC2* deficiency results in abnormal social behaviors relevant to autism by affecting functions of neural circuits in the medial prefrontal cortex[J]. *Cells*, 2021, 10:2724.
- [5] Nagabushana D, Chatterjee A, Kenchaiah R, Asranna A, Arunachal G, Mundlamuri RC. Response to steroids in *IQSEC2*-related encephalopathy presenting with Rett-like phenotype and infantile spasms[J]. *J Pediatr Genet*, 2020, 12:76-80.
- [6] Loperigolo D, Privitera F, Castello G, Lo Rizzo C, Mencarelli MA, Pinto AM, Ariani F, Currò A, Lamacchia V, Canitano R, Vaghi E, Ferrarini A, Baltodano GM, Lederer D, Van Maldergem L, Serrano M, Pineda M, Fons-Estupina MDC, Van Esch H, Breckpot J, Kumps C, Callewaert B, Mueller S, Ramelli GP, Armstrong J, Renieri A, Mari F. *IQSEC2* disorder: a new disease entity or a Rett spectrum continuum [J]? *Clin Genet*, 2021, 99:462-474.
- [7] Wang DH, Niu XY, Cheng MM, Chen Y, Yang Y, Yang XL, Yang ZX, Zhang YH. Genotypes and phenotypes of *IQSEC2* gene variants related epilepsy [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2022, 60:1317-1321. [王佃晖, 牛雪阳, 程苗苗, 陈奕, 杨莹, 杨小玲, 杨志仙, 张月华. *IQSEC2* 基因变异相关癫痫基因型与临床表型特点[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60:1317-1321.]
- [8] Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Meng EC, Couch GS, Croll TI, Morris JH, Ferrin TE. UCSF ChimeraX: structure visualization for researchers, educators, and developers [J]. *Protein Sci*, 2021, 30:70-82.
- [9] Levy NS, Borisov V, Lache O, Levy AP. Molecular insights into *IQSEC2* disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:4984.
- [10] Shoubridge C, Harvey RJ, Dudding-Byth T. *IQSEC2* mutation update and review of the female-specific phenotype spectrum including intellectual disability and epilepsy [J]. *Hum Mutat*, 2019, 40:5-24.
- [11] Leoncini S, Boasiako L, Loperigolo D, Altamura M, Fazzi C, Canitano R, Grosso S, Meloni I, Baldassarri M, Croci S, Renieri A, Mastrangelo M, De Felice C. Natural course of *IQSEC2*-related encephalopathy: an Italian national structured survey [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10:1442.
- [12] Brant B, Stern T, Shekhdem HA, Mizrahi L, Rosh I, Stern Y, Ofer P, Asleh A, Umanah GKE, Jada R, Levy NS, Levy AP, Stern S. *IQSEC2* mutation associated with epilepsy, intellectual

- disability, and autism results in hyperexcitability of patient-derived neurons and deficient synaptic transmission [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26:7498-7508.
- [13] Sah M, Shore AN, Petri S, Kanber A, Yang M, Weston MC, Frankel WN. Altered excitatory transmission onto hippocampal interneurons in the IQSEC2 mouse model of X-linked neurodevelopmental disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 137: 104758.
- [14] Patrizi A, Awad PN, Chattopadhyaya B, Li C, Di Cristo G, Fagiolini M. Accelerated hyper-maturation of parvalbumin circuits in the absence of MeCP2 [J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30: 256-268.
- [15] Morleo M, Iaconis D, Chitayat D, Peluso I, Marzella R, Renieri A, Mari F, Franco B. Disruption of the IQSEC2 transcript in a female with X; autosome translocation t (X;20) (p11.2;q11.2) and a phenotype resembling X-linked infantile spasms (ISSX) syndrome [J]. *Mol Med Rep*, 2008, 1:33-39.
- [16] Mari F, Azimonti S, Bertani I, Bolognese F, Colombo E, Caselli R, Scala E, Longo I, Grosso S, Pescucci C, Ariani F, Hayek G, Balestri P, Bergo A, Badaracco G, Zappella M, Broccoli V, Renieri A, Kilstrup-Nielsen C, Landsberger N. CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14:1935-1946.
- [17] Niescier RF, Lin YC. The potential role of AMPA receptor trafficking in autism and other neurodevelopmental conditions [J]. *Neuroscience*, 2021, 479:180-191.
- [18] Fieremans N, Van Esch H, de Ravel T, Van Driessche J, Belet S, Bauters M, Froyen G. Microdeletion of the escape genes *KDM5C* and *IQSEC2* in a girl with severe intellectual disability and autistic features [J]. *Eur J Med Genet*, 2015, 58:324-327.
- [19] Mignot C, McMahon AC, Bar C, Campeau PM, Davidson C, Buratti J, Nava C, Jacquemont ML, Tallot M, Milh M, Edery P, Marzin P, Barcia G, Barnerias C, Besmond C, Bienvenu T, Bruel AL, Brunga L, Ceulemans B, Coubes C, Cristancho AG, Cunningham F, Dehouck MB, Donner EJ, Duban - Bedu B, Dubourg C, Gardella E, Gauthier J, Geneviève D, Gobin-Limballe S, Goldberg EM, Hagebeuk E, Hamdan FF, Hančárová M, Hubert L, Ioos C, Ichikawa S, Janssens S, Journal H, Kaminska A, Keren B, Koopmans M, Lacoste C, Laššuthová P, Lederer D, Lehalle D, Marjanovic D, Métreau J, Michaud JL, Miller K, Minassian BA, Morales J, Moutard ML, Munnich A, Ortiz - Gonzalez XR, Pinard JM, Prchalová D, Putoux A, Quelin C, Rosen AR, Roume J, Rossignol E, Simon MEH, Smol T, Shur N, Shelihan I, Štěrbová K, Vyhňáková E, Vilain C, Soblet J, Smits G, Yang SP, van der Smagt JJ, van Hasselt PM, van Kempen M, Weckhuysen S, Helbig I, Villard L, Héron D, Koeleman B, Møller RS, Lesca G, Helbig KL, Nabbout R, Verbeek NE, Depienne C. *IQSEC2*-related encephalopathy in males and females: a comparative study including 37 novel patients [J]. *Genet Med*, 2019, 21:837-849.
- [20] Liu X, Zhang S, Wan L, Zhang X, Wang H, Zhang H, Zhu G, Liang Y, Yan H, Zhang B, Yang G. *IQSEC2* - related encephalopathy in male children: novel mutations and phenotypes [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:984776.
- [21] Jabarin R, Levy N, Abergel Y, Berman JH, Zag A, Netser S, Levy AP, Wagner S. Pharmacological modulation of AMPA receptors rescues specific impairments in social behavior associated with the A350V *IQSEC2* mutation [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11:234.
- [22] Jada R, Borisov V, Laury E, Halpert S, Levy NS, Wagner S, Netser S, Walikonis R, Carmi I, Berlin S, Levy AP. Daily brief heat therapy reduces seizures in A350V *IQSEC2* mice and is associated with correction of AMPA receptor-mediated synaptic dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:3924.

(收稿日期:2024-07-30)

(本文编辑:袁云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图(表)内容均采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbjzz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小 8 cm × 6 cm,分辨率 300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。

欢迎订阅 2024 年《中国现代神经疾病杂志》