

- 质对早产儿严重呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(6): 12-15.
- [9] HALLIDAY H, MCCORD F B, MCCLURE G, et al. Acute effects of instillation of surfactant in severe respiratory distress syndrome [J]. Arch Dis Child, 1989, 64: 13-16.
- [10] 刘露, 张鹏, 徐素华, 等. 红细胞输注对早产儿脑组织氧合的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(6): 439-442.
- [11] CHOMOVA M, ZITANOVA I. Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemia and reperfusion [J]. Stress, 2016, 19(4): 341-348.
- [12] 刘艳红, 赵先锋, 梁桂娟, 等. LISA 技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征临床观察[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(5): 21-24.
- [13] SULIMAN B, MICHAEL C L, JEREMY F M, et al. Method for rapid MRI quantification of global cerebral metabolic rate of oxygen[J]. Journal of cerebral blood flow & metabolism, 2015, 35: 1616-1622.
- [14] GUMULAK R, LUCANOVA L C, ZIBOLEN M. Use of near-infrared spectroscopy (NIRS) in cerebral tissue oxygenation monitoring in neonates [J]. Biomedical papers of the medical faculty of the University Palacky, 2017, 161(2): 128-133.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2020-08-24 修回日期:2020-12-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.012

· 论著 ·

氯硝西泮治疗 *GLRA* 基因突变致过度惊吓反应征 1 例

林萍, 林茂增, 卢蔚薇, 滕飞, 钱小容, 蔡少华 (中国人民解放军联勤保障部队第 909 医院/厦门大学附属东南医院, 福建漳州 363000)

[摘要]目的:总结 1 例新生儿过度惊吓反应征的临床诊疗及遗传学特点,提高临床对该病的认识。方法:对 2019 年 7 月就诊于我院的 1 例过度惊吓反应征患儿的临床诊疗、随访过程进行总结,并在 CNKI、PubMed 及万方数据库等检索,查询时限建库起至 2020 年 2 月,对国内外过度惊吓反应征伴 *GLRA* 基因突变病例进行总结分析。结果:患儿,男,因“生后肌张力增高,哭声尖锐、单调、伴惊跳”收治入院,症状每日持续存在。查体见点鼻试验阳性,肌张力增高;实验室检查、脑电图及神经影像学检查均无明显异常,诊断过度惊吓反应征,基因分析回报 *GLRA1* 基因突变,患儿为新发突变。予口服氯硝西泮治疗,经治疗 2 周后患儿上述症状缓解。末次随访年龄为 7 个月,哭声同正常同龄儿童,未再出现惊跳及全身僵硬症状,生长发育同正常同龄儿。结论:点鼻试验阳性对过度惊吓反应征初筛重要,基因检测可用于进一步确诊。

[关键词]过度惊吓反应征;新生儿;突变;*GLRA* 基因;氯硝西泮

[中图分类号]R971.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0046-04

Clonazepam in the Treatment of a Case of Hyperekplexia Induced by *GLRA* Gene Mutation

Lin Ping, Lin Maozeng, Lu Weiwei, Teng Fei, Qian Xiaorong, Cai Shaohua (909 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

[Abstract]Objective: To summarize the clinical diagnosis, treatment and genetic characteristics of a case of neonatal hyperekplexia and improve the understanding of the disease. Methods: The clinical diagnosis, treatment and follow-up process of a child with hyperekplexia admitted into our hospital in Jul. 2019 were summarized. From CNKI, PubMed and Wanfang database, the retrieval time was from the establishment of the database to Feb. 2020, and the cases of hyperekplexia with *GLRA* gene mutation at home and abroad were summarized and analyzed. Results: A newborn boy was admitted for “postnatal increased muscle tone, sharp and monotonous cry, accompanied by startle”, and the symptoms persisted nearly every day. Physical examination revealed positive dot nose test and increased muscle tone. Laboratory examination, electroencephalography and neuroimaging examination showed no obvious abnormalities, and the diagnosis of hyperekplexia was made. Genetic analysis revealed *GLRA1* gene mutation, and the child was a new mutation. The child was treated with oral clonazepam, and the above symptoms were relieved after 2 weeks of treatment. At the last follow-up, the child was over 7 months of age and cried like the normal child of the same age, and did not show any signs of startle or general stiffness. Conclusion: Positive dot nose test is important for initial screening of hyperekplexia, and genetic testing can be used for further confirmation.

[Keywords] hyperekplexia; neonates; mutation; *GLRA* gene; clonazepam

作者简介:林萍(1990.02-),女,大学本科,住院医师,主要从事新生儿疾病临床工作,E-mail: wylclp09@163.com。

通讯作者:蔡少华(1967.04-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: csh175@163.com。

过度惊吓反应征是一种罕见的神经系统疾病,其特征是对突然的、意外的听觉或触觉刺激有过度的惊吓反应。患者对刺激有短暂强烈的全身性张力增高反应。新生儿可能有长时间的僵硬,并有可能因呼吸暂停或吸入异物而猝死。部分患儿伴有腹股沟疝、脐疝。这些症状往往在婴儿期后消失,但儿童期或成人期可能会出现惊吓引起的跌倒和/或夜间肌肉抽搐。常见的与过度惊吓反应征相关的基因突变有甘氨酸受体 α_1 亚基基因 (*GLRA1*)^[1]、钠和氯依赖性甘氨酸转运蛋白 2 基因 (*SLC6A5*)^[2]、甘氨酸受体 β 亚基基因 (*GLRB*)^[3]、氨酸受体定位器 gephyrin 蛋白 (*GPHN*) 和鸟嘌呤核苷酸特定蛋白交换因子 9 (*ARHGEF9*)^[4]。过度惊吓反应征大部分预后良好,氯硝西泮能有效治疗该病。现以 1 例 *GLRA1* 基因突变致新生儿过度惊吓反应征治疗情况为例,加强对该病的认识。

1 病例资料

1.1 临床资料

患儿,男,因“肌张力增高,哭声尖锐、单调”入我院儿科治疗。患儿系 G₄P₂,胎龄 38⁺₄ 周,于 2019 年 7 月 12 日在我院“社会因素”剖宫产分娩,出生体质量 4 270 g,无胎儿宫内窘迫史、产伤及出生窒息抢救史、胎膜早破史,羊水清,胎盘、脐带无异常,出生 Apgar 评分 1 min、5 min、10 min 均为 9 分,均为肤色异常扣 1 分。其母孕期无特殊病史。患儿生后阵发性肌张力增高,无发绀、气促,无呼吸暂停,无发热等。查体:生命体征平稳,神清,反应差,易激惹,肤色红润,前囟平软,心肺腹未见异常,颈抵抗,四肢肌张力增高,原始反射引出不完全。否认神经系统疾病相关家族史。头颅 CT 检查显示蛛网膜下腔出血。入院后予维生素 K₁、苯巴比妥镇静及呋塞米、甘露醇降颅压等治疗,患儿受外界听觉、触觉刺激时肌张力增高、哭声发直。出生 3 d 头颅磁共振平扫:(1)双侧苍白球对称性 T1 信号稍增高(考虑生理性改变);(2)双侧大脑半球发育欠成熟;(3)双侧中耳乳突、上颌窦及筛窦积液。动态脑电图监测(aEEG)检查显示基本正常(aEEG 显示尖波偏多,C4 可见反复出现正向尖波)。视频脑电图显示界限性新生儿脑电图:(1)背景活动大致正常;(2)睡眠期散发少量多灶性低波幅尖波。脑电图检查过程中行点鼻试验见患儿肌肉紧张,肌张力增高,四肢僵直上举,姿势维持,脑电图提示患儿背景脑电图加肌电伪迹,未见癫痫波。血常规、C 反应蛋白(CRP)、生化、电解质、动脉血气分析、血氨、串联质谱检查、TORCH 检查及脑脊液常规、生化、培养未见异常。PraderWill 综合征与天使综合征基因筛查结果正常。

1.2 基因测序结果分析

征得患儿父母知情同意后,用乙二胺四乙酸(EDTA)抗

凝采集患儿及其父母外周血 5 mL,外送厦门市妇幼保健院中心实验室行全外显子基因测序,主要涉及过度惊吓反应征常见基因如 *GLRA1*、*GLRB*、*SLC6A5*、*GPHN*、*ARHGEF9*,以明确过度惊吓反应征病因。结果提示患儿携带 *GLRA1* 基因复合杂合突变(NM-000171.3)(见图 1)。*GLRA1* 基因 c. 920>G 杂合突变导致该基因编码的蛋白质第 307 位氨基酸由酪氨酸变为半胱氨酸,已有文献报道该突变会导致过度惊吓 1 型^[5-6]。该病为常染色体显性遗传或隐性遗传。该患者为新发突变,父母未见该突变,根据美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)指南该突变疑似致病。ACMG 致病性证据:PS2,患者新发突变,且无家族史(经双亲验证);PM1,位于关键功能区域(神经递质门控离子通道跨膜结构域 2);PM2,对照 ESP 数据库、千人数据库、EXAC 数据库中正常人群中未发现突变;PP3,多种在线软件预测该突变致病;PP4 患者的表型与过度惊吓反应征相符。

1.3 诊疗过程及随访

患儿明确诊断后口服氯硝西泮,总量 0.070 mg/(kg·d),早上 0.125 mg,晚上 0.250 mg,治疗 2 周后症状缓解,肌张力恢复正常,外界刺激后未再引起惊跳及肌肉僵硬,继续维持总量 0.070 mg/(kg·d)口服,根据患儿体质量增长调整药物剂量。

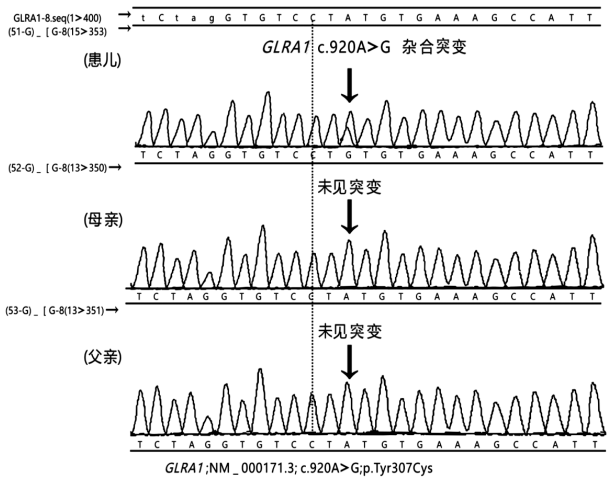


图 1 患儿及其父母基因测序

2 讨论

过度惊吓反应征也称为惊吓病,是一种罕见的神经运动遗传性疾病,最早由 Kirstein 和 Silfverskiold 于 1958 年描述,其特征是患儿受到突发听觉、触觉和视觉刺激等较大惊吓时产生全身肌肉僵硬强直发作的反应。在大多数儿童中,观察到强烈的头部缩回反射(HRR),包括头部伸展,四肢和颈部肌肉的剧烈屈肌痉挛(可通过敲打鼻尖引起)。通常患儿智力是正常的,部分可能会出现轻度的认知延迟^[7]。早期报道病例以北欧后裔居多,近年来随着医疗技术发展及分子生物学检测水平提

高,亚洲确诊病例逐渐增多,国际上已报道 200 余例。已有研究报道 *GLRA1*、*GLRB*、*ARHGEF9*、*GPHN* 或 *SLC6A5* 突变可引起该病^[2,8]。国内于 1995 年首次报道,目前共报道 5 例 *GLRA1* 基因突变确诊病例^[9-10]。

过度惊吓反应征是常染色体显性或隐性遗传,少部分为散发病例,如本例患儿即为新散发病例,主要是因为编码抑制甘氨酸受体(GlyR) $\alpha 1$ 和 β 亚基(*GLRA1*、*GLRB*)和突触前甘氨酸转运蛋白 GlyT2(*SLC6A5*)基因突变^[11],导致甘氨酸结合或膜异常转运异常^[12]。而甘氨酸受体在中枢神经系统中起抑制性作用,反馈抑制脊髓和脑干神经兴奋,协调正常肌张力,调节肢体运动^[13]。

过度惊吓反应征的临床诊断是基于患儿临床表现及点鼻试验阳性。点鼻试验即轻拍正常婴儿的鼻子会引起眨眼反应或无反应,且对反应有耐受性,但在新生儿过度惊吓反应征患儿中,轻拍鼻子会导致大幅度惊吓和僵硬的发作,没有耐受性。此外可通过患儿的笑声和步态来判断患儿体征,有文献报道 *GLRA* 基因突变患儿可伴有怪异笑声^[14],部分患儿为避免摔倒出现宽基底步态^[10]。过度惊吓反应征患儿头颅影像学及脑电图检查多无特异性表现或仅有与该病无关的其他阳性结果,不受刺激情况下惊跳反射、肌肉僵直状态可减轻或缓解。新生儿过度惊吓反应征可致猝死,目前主要考虑因为喂食过程中患儿受到了触觉刺激,过度惊吓后导致口咽不协调而引起的阻塞性或脑干功能障碍性呼吸暂停^[15]。

在新生儿期发病者,主要表现为受刺激后全身肌肉广泛性僵直,伴肢体肌张力增高,与强直阵挛性癫痫发作类似,因新生儿期发病,故需注意与围生期脑损伤鉴别。如本例患儿生后颅脑螺旋 CT 提示新生儿蛛网膜下腔出血,结合患儿生后阵发性肌张力增高、哭声高调等表现,病初考虑为新生儿颅内出血引起围生期脑损伤表现,故给予维生素 K₁ 及呋塞米、甘露醇降颅压等治疗,患儿肌张力增高、哭声高调症状无缓解。新生儿期发病还需与新生儿抖动、肌阵挛、癫痫发作、新生儿破伤风、惊吓性癫痫、吩噻嗪中毒^[15]、新生儿低血糖惊厥^[16]等鉴别。非新生儿期发病者需注意与抽动障碍、僵人综合征、惊吓反射性癫痫等鉴别。

新生儿过度惊吓反应征最有效的治疗方法是增强 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABAAR)抑制性功能,主要是苯二氮草类药物氯硝西泮^[4,17],剂量范围为 0.02 ~ 0.20 mg/(kg · d)^[18],根据患儿的情况调整剂量,用药后疗效显著,对于其症状的改善药物治疗疗程未有明确规定,3 个月~2 岁均有病例报道,故应对患者进行长期跟踪随访。本例患儿氯硝西泮治疗 2 周后临床症状缓解,肌张力恢复正常,外界刺激后未再引起惊跳及肌肉僵硬症状,提示氯硝西泮治疗效果良好。此外部分抗癫痫药物,如卡马西平^[19]、丙戊酸、苯巴比妥等亦可用于治疗该

病^[4]。近年来有报道抗癫痫药左乙拉西坦亦可用于治疗有跌倒症状的过度惊吓反应征患者^[20]。氯硝西泮能有效治疗该病,但因有镇静等副作用,故研发特定的 GABAAR $\alpha 5$ 激动剂或调节剂对于治疗过度惊吓反应征将成为未来研究方向^[21]。对于惊吓反应征患儿除服用药物治疗外,经验表明适度的拥抱可减少惊吓综合征的发作^[22]。对于持续肌张力增高病例,如严重的强直性痉挛和呼吸暂停,最好用维杰瓦诺动作治疗,即婴儿的头和脖子向躯干弯曲,此方法有助于缓解全身僵硬导致的新生儿青紫^[4]。

过度惊吓反应征预后较好,智力、运动发育往往正常或轻度落后,多数早期发育落后患儿可随年龄增长实现发育“追赶性生长”^[23]。发育落后的“追赶性生长”可能暗示一种补偿机制,可能涉及抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)的上调或拮抗谷氨酸系统的下调^[24]。临床表现因种族、基因遗传方式不同而不同^[25]。*GLRA1* 基因突变的患者在临床表现上较 *GLRB* 突变患者轻微,不易出现窒息、发育迟缓、学习障碍、自闭症谱系障碍^[24,26-27],*GLRB* 突变尤以隐性遗传者为主,症状严重原因可能与参与哺乳动物甘氨酸突触形成的 α 亚基和 β 亚基表达时间相关,*GLRB* 基因编码的 β 亚基早于 α 亚基表达^[10]。有文献报道,*GLRB* 基因突变惊吓综合征患儿伴有体质量不增、肋骨骨折^[28]。*SLC6A5* 基因突变患者亦容易在新生儿期窒息猝死^[18]。*GLRA1* 基因突变患者中,常染色体隐性遗传者更易出现发育迟缓的后遗症^[29]。有研究发现部分患者可出现淡漠、自卑、社交恐惧、焦虑症等表现^[30],目前有报道艾司西酞普兰可有效用于治疗本病患儿后期并发的焦虑症^[31]。因此随访时需根据患儿情况,评估是否存在继发性焦虑症,及时给予治疗。故家长正确的引导及及时心理治疗对患儿的心理健康及个性发展具有重要的作用。基因检测不仅有助于疾病诊断、预后判断,对可能存在窒息、发育延迟、学习障碍等高危因素者进行个体化治疗,减少并发症;也有助于表型者或其有突变先证者再次妊娠的遗传咨询及产前诊断。目前分子生物学及基因检测技术的发展^[32],为该病的诊断提供了客观依据,同时又将有助于研究该病基因遗传特点,利于早期诊断、治疗、产前遗传咨询。本例患儿随访至目前症状控制可,患儿智力、体格发育同正常同龄儿,后续情况将进一步跟踪随访。

参考文献:

- [1] VUILLEUMIER P H, FRITSCH R, SCHLIESSBACH J, et al. Mutations affecting glycinergic neurotransmission in hyperekplexia increase pain sensitivity [J]. Brain, 2018, 141(1): 63-71.
- [2] DAFSARI H S, KAWALIA A, SPRUTE R, et al. Novel mutations in *SLC6A5* with benign course in hyperekplexia [J]. Cold spring harbor molecular case studies, 2019, 5(6). doi: 10.1101/mcs.

- a004465. <http://sci-hub.ren/10.1101/mcs.a004465>.
- [3] CHAU A, ROITFARB M, CARABUENA J M, et al. Anesthetic management of a parturient with hyperekplexia [J]. A Case Rep, 2015, 4(8): 103-106.
- [4] KALLEM V R, KIRAN S, MURKI S. Nose-tapping test in hyperekplexia [J]. Indian Pediatr, 2018, 55(5): 432.
- [5] KWOK J B, RASKIN S, MORGAN G, et al. Mutations in the glycine receptor alpha1 subunit (*GLRA1*) gene in hereditary hyperekplexia pedigrees: evidence for non-penetrance of mutation Y279 [J]. J Med Genet, 2001, 38(6): 17.
- [6] POON W T, AU K M, CHAN Y W, et al. Novel missense mutation (Y279S) in the *GLRA1* gene causing hyperekplexia [J]. Clin Chim Acta, 2006, 364(1-2): 361-362.
- [7] SPROVIERI T, UNGARO C, SIVO S, et al. Clinical features and genetic analysis of two siblings with startle disease in an Italian family: a case report [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 40.
- [8] MILENKOVIC I, ZIMPRICH A, GENCİK M, et al. A novel nonsense autosomal dominant mutation in the *GLRA1* gene causing hyperekplexia [J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125(12): 1877-1883.
- [9] 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.
- [10] 杨道, 陈静, 郑帆, 等. *GLRA1* 基因突变相关性过度惊吓反应症病例报道 1 例并文献复习[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(8): 1240-1244.
- [11] CHUNG S K, VANBELLINGHEN J F, MULLINS J G, et al. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive *GLRA1* mutations in hyperekplexia [J]. J Neurosci, 2010, 30(28): 9612-9620.
- [12] REES M I, HARVEY K, PEARCE B R, et al. Mutations in the gene encoding GlyT2 (*SLC6A5*) define a presynaptic component of human startle disease [J]. Nature genetics, 2006, 38: 801-806.
- [13] BALINT B, VINCENT A, MEINCK H M, et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology [J]. Brain, 2018, 141(1): 13-36.
- [14] HUANG Z, LIAN Y, XU H, et al. Weird Laughing in Hyperekplexia: a new phenotype associated with a novel mutation in the *GLRA1* gene [J]. Seizure, 2018, 8: 6-8.
- [15] ORIVOLI S, FACINI C, PISANI F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn [J]. Brain Dev, 2015, 37(9): 833-839.
- [16] DEMIR N, DOĞAN M, YILMAZ S, et al. A confusing coincidence: neonatal hypoglycemic seizures and hyperekplexia [J]. Case Rep Med, 2014: 595412. doi: 10.1155/2014/595412.
- [17] HARVEY R J. Hijacking of GABAA Receptors by Mutant Glycine Receptors [J]. Trends Mol Med, 2019, 25(10): 823-825.
- [18] 陶东英, 孙桂莲, 杨志亮, 等. 过度惊吓反应征 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(6): 945-946.
- [19] ALIYU I, IBRAHIM Z. An unusual startling [J]. Indian J Psychol Med, 2015, 37(4): 460-461.
- [20] GÜLEN A Y, ABANOZ Y, GÜNDÜZ A, et al. Clinical and electrophysiological findings in two siblings with familial hyperekplexia [J]. Noro Psikiyatr Ars, 2017, 54(1): 90-91.
- [21] ZOU G, CHEN Q, CHEN K, et al. Human hyperekplexic mutations in glycine receptors disinherit the brainstem by hijacking gabaa receptors [J]. Science, 2019, 19: 634-646.
- [22] SEALE J, MURPHY J, MANTLE A, et al. The beneficence of cuddle therapy in hyperekplexia: a case report [J]. Adv Neonatal Care, 2020, 20(1): 33-37.
- [23] THOMAS R H, CHUNG S K, WOOD S E, et al. Genotype phenotype correlations in hyperekplexia: apnoeas, learning difficulties and speech delay [J]. Brain, 2013, 136(Pt10): 3085-3095.
- [24] MASRI A, CHUNG S K, REES M I. Hyperekplexia: report on phenotype and genotype of 16 Jordanian patients [J]. Brain Dev, 2017, 39(4): 306-311.
- [25] THOMAS R H, DREW C J, WOOD S E, et al. Ethnicity can predict *GLRA1* genotypes in hyperekplexia [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(3): 341-343.
- [26] HORVATH 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, 26(8): 233.
- [27] LEE C G, KWON M J, YU H J, et al. Clinical features and genetic analysis of children with hyperekplexia in Korea [J]. J Child Neurol, 2013, 28(1): 90-94.
- [28] RATTIHALI R, GUMM A, MAJUMDAR M. Faltering weight, feeding difficulties, and rib fractures in a child with hyperekplexia due to *GLRB* mutation: a medical or a social problem? [J]. European journal of paediatric neurology, 2015, 19: S137. doi: 10.1016/S1090-3798(15)30467-0.
- [29] YANG Z, SUN G, YAO F, et al. A novel compound mutation in *GLRA1* cause hyperekplexia in a Chinese boy a case report and review of the literature [J]. BMC medical genetics, 2017, 18(1): 110.
- [30] AL-OWAIN M, COLAK D, AL-BAKHEET A, et al. Novel mutation in *GLRB* in a larger family with hereditary hyperekplexia [J]. Clin Genet, 2012, 81(5): 479-484.
- [31] COSKUN F, BILGIC A, CAKSEN H. A preschooler girl with hyperekplexia treated with escitalopram [J]. Clin Neuropharmacol, 2019, 42(6): 217.
- [32] LALLAR M, SRIVASTAVA A, PHADKE S R. Hyperekplexia: a forgotten diagnosis clinched by next-generation sequencing [J]. Neurol India, 2017, 65: 1065-1067.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-06-06)