doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 010. 011

· 论著 ·

Legius 综合征合并癫痫 1 例并文献复习

张璇,纪浩楠,顾瑞寅,李斌,周辉 (南通大学附属医院,江苏南通　226001)

[摘要]**目的**:探讨并报告 1 例 Legius 综合征合并癫痫患者的临床特点、基因突变及诊治方法。**方法**:整理并分析 1 例 Legius 综合征合并癫痫患者的临床资料,并对 Legius 综合征进行文献复习。**结果**:先证者,女,首次就诊年龄 6 岁,主要症状为无热惊厥,为全面的强直性发作,发作前后有呕吐。颈部、前胸部、臀部、下肢多部位有大小不等的咖啡牛奶斑(>6 枚),最大直径 3 cm。脑电图示部分区域棘慢、多棘慢波发放,各区广泛慢波活动。基因检测示 *SPRED1* 基因 c. 7G>T(p. Glu3Ter)的杂合子突变,其父母没有发现该突变,为新发突变。**结论**:基因检测对于 Legius 综合征的早期诊断、遗传咨询、判断预后和制定随访治疗计划具有重要意义。

[关键词]Legius 综合征;癫痫;咖啡牛奶斑;基因突变
[中图分类号]R748　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)10-0038-03

A Case of Legius Syndrome Complicated with Epilepsy and Literature Review

Zhang Xuan, Ji Haonan, Gu Ruiyin, Li Bin, Zhou Hui (*Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong* 226001, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore and report the clinical characteristics, gene mutation, diagnosis and treatment methods of a case of Legius syndrome complicated with epilepsy. **Methods**: Clinical data of a child with Legius syndrome complicated with epilepsy were collected and analyzed, and literature review on Legius syndrome was conducted. **Results**: The proband, a female child, first presented at the age of 6 years with afebrile seizures characterized by generalized tonic-clonic episodes and vomiting before and after the seizures. Multiple café-au-lait macules of varying sizes, larger than 6 macules with a maximum diameter of 3 centimeters, were observed on the neck, anterior chest, buttocks and lower limbs. The electroencephalogram showed focal or multifocal spike and wave discharges, as well as generalized slow wave activity in various regions. Genetic testing revealed a heterozygous mutation c. 7G>T (p. Glu3Ter) in *SPRED1* gene, which was not found in the parents, indicating a de novo mutation. **Conclusion**: Genetic testing plays a significant role in the early diagnosis, genetic counseling and prognosis assessment of Legius syndrome, and the development of follow-up treatment regimen.

[**Keywords**]Legius syndrome; epilepsy; café-au-lait macule; gene mutation

Legius 综合征(Legius syndrome, LS, OMIM 611431)由 Brems 等在 2007 年首次报道,是一种 *SPRED1* 基因杂合失功能突变所致的少见的常染色体显性基因遗传病,症状为多发咖啡斑,与Ⅰ型神经纤维瘤病(NF1, OMIM 162200)极为类似,但并未显示典型的 NF1 相关肿瘤,如神经纤维瘤或视路胶质瘤,同时未见报道 NF1 相关的骨异常和 Lisch 结节[1]。LS 相对 NF1 来说是一类更温和的病症,严重程度和并发恶性肿瘤的概率更低,但由于报告的患儿例数有限,尚不能确定某些罕见的恶性肿瘤是否与 LS 有关。对于没有其他 NF1 典型症状的患儿,这两类疾病的鉴别诊断仍很困难,分子遗传检测有助于进行正确的诊断以及对患儿进行适当的监测。本文主要报道 1 例经基因检查后确诊的合并癫痫的 LS 患儿,并复习相关的文献。

1　临床资料

先证者,女,6 岁,因“呕吐半天,惊厥 1 次”入院,患儿当天于学校午睡后出现呕吐 3 次,随后惊厥 1 次,为全面强直性发作,病程中患儿无发热。患儿系 G_1P_1,足月剖宫产,产时无窒息史。患儿母亲在孕期常规检查均无异常。患儿生长发育良好,智力正常。患儿父母身体均健康,非近亲结婚。无血友病等家族遗传性疾病,家族成员无癫痫病史及惊厥病史。入院体格检查:神志清,精神尚可,无特殊面容,两肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心律齐,腹平软,肝脾肋下未及,脊柱无畸形、无压痛,四肢肌力及肌张力正常。双侧膝腱反射正常,巴氏征等病理征均未能引出。脑膜刺激征阴性。颈部、前胸部、臀部及下肢多部位可见边界清楚、不规则或椭圆形、米粒至蚕豆大小的咖啡牛奶斑(>6 枚),最大直径 3 cm,未见皮肤、指(趾)甲纤维瘤。辅助检查:三大常规(血常规、尿常规及粪便常规)、生化常规(肝功能、肾功能、血糖及血脂)、电解质和肌钙蛋白等检查均基本正常。行腰椎穿刺术,并进行脑脊液的检查,发现脑脊液常规、脑脊液生化结果均正常。同时予以脑脊液细菌培养未找到细菌。心电图提示窦性心律。心脏彩超和腹部彩超(肝胆胰脾)均未见异常。头颅 CT、头颅磁共振(MRI)、胸部 X 线片等影像学资料未见异常。遗传代谢病筛查血、尿串联质谱未见明显异常。入院当天常规脑电图提示左侧中央、顶、枕、颞及右侧中颞、后颞棘慢、多棘慢波发放,各区广泛慢波活动。入院第三天患儿行视频睡眠

作者简介:张璇(1997. 06-),女,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 734391506@ qq. com。
通信作者:李斌(1981. 04-),男,硕士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: haowan2@ 163. com;
周辉(1966. 07-),男,硕士,副教授,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: nthuihui@ 126. com。

脑电图检查，检查结果提示左侧前颞区尖波、尖慢波发放，各区广泛慢波活动。结合相关的辅助检查结果，患儿初步诊断为癫痫、神经皮肤综合征。

为明确患儿的确切病因，对患儿进行了外周血全外显子基因测序。基因测序结果显示患儿为 *SPRED1* 基因 c. 7G>T（p. Glu3Ter）的杂合子突变，且患儿父母亲未在外周血检测到该突变基因，考虑这是一种新发的突变（见图 1）。在人群千人基因组（1000G）和人群基因组突变频率数据库（gnomAD）等公共数据库资源中没有发现这种突变。经 Sanger 验证表明，该患儿父母亲不携带该种突变，为一种新发（denovo）的突变。根据 ClinGen SVI SOP 和美国分子遗传学和基因组学学院/分子病理协会（ACMG/AMP）指南，*SPRED1* 基因 c. 7G>T（p. Glu3Ter）（转录本号 NM_152594. 2）为致病突变（P = PVS1+PM2+PM6+PP4）。综合临床表现、个人病史和基因检测的结果，认为 *SPRED1* 基因 c. 7G>T（p. Glu3Ter）为致病突变，该患儿符合 LS 诊断。

诊断 4 个月以后，该患儿再次发作，主要表现为意识不清，呼之不能应答，双眼出现凝视，但没有明显的四肢抽搐现象，发作时间大约持续 5 min，停止后呕吐。建议患儿予以抗癫痫药物治疗，采用左乙拉西坦（吉易克）每次 250 mg，每日 2 次（20 mg/kg）。5 个月后患儿再次发作，症状如同前期，增加用量至 750 mg 后仍发作，再加量至 1 000 mg，发作控制良好，无明显不良反应，经复查随访，患儿生长发育良好。

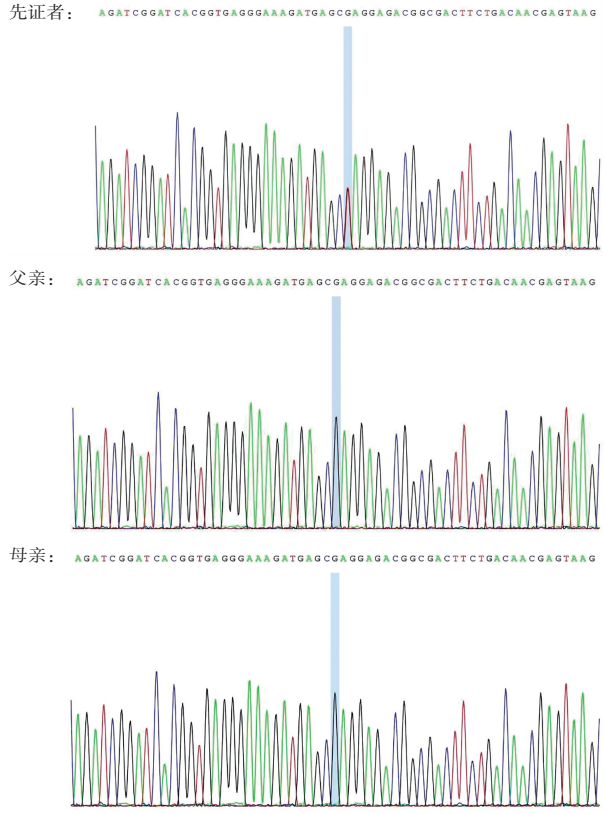


图 1 Sanger 测序

2 讨论

LS 最初被命名为 NF1 样综合征，是一种罕见的常染色体显性遗传综合征，包括肾素-血管紧张素系统（RAS）/丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路的变化导致的一种疾病，NF1 综合征也是该通路变化导致的疾病之一[2-3]。2007 年，Brems H 等[1]在具有类似 NF1 表型的患者中发现了第 1 例病例，其中遗传分析显示 *SPRED1* 基因中存在功能缺失突变。*SPRED1* 基因是一种 2001 年被鉴定出来的基因，该基因由 7 个外显子组成，开放阅读框编码 444 个氨基酸。Spred1 蛋白有 3 个功能结构域，包括 N 端的 EVH1 结构域、一个中心 c-KIT 结合结构域以及 C 端的 SPRY 相关结构域，是调节 RAS/MAPK 的重要抑制剂，并通过调节 RAS 信号通路控制 MAPK 信号转导进而调节细胞生长、分化与凋亡过程，对个体的正常成长必不可少。人类 *SPRED1* 基因最高表达见于肺、脑、脊髓和脾，而在肝脏、前列腺、心脏、胸腺、肾脏、肌肉、胰腺和骨髓中表达较低[3]。该病临床非常少见，目前文献报道了大约 200 例病例，其表型仍有待充分描述，而国内仅报道过 2 例[4-5]。1 例先证者经基因测序 *SPRED1* 的 7 号外显子中出现小片段杂合缺失（c. 12201238del），引发氨基酸序列移码突变[4]。另 1 例示 *SPRED1* 基因发生 c. 995G>A 杂合错义突变，致氨基酸发生 p. R332H 改变[5]。国内 2 例表型除典型躯干多发咖啡斑外，均伴有腋窝、腹股沟散在雀斑，均为家族性，其母亲均有类似皮损，经基因检测均检出与患者同等突变。本例患儿携带 c. 7G>T（p. Glu3Ter）突变，这种突变是 *SPRED1* 基因编码区发生的碱基替换突变，这种突变可能会导致提前终止蛋白翻译。既往已有文献[6]提及 2 例 *SPRED1* 的 c. 7G>T（p. Glu3X）突变，为家族性，1 例患儿 6 岁，有 6 枚以上活跃的咖啡牛奶斑；另 1 例 37 岁患者有 4 枚平静状态咖啡牛奶斑，且伴有轻度听力损失。本研究所报道 LS 患儿却伴有癫痫发作，且其父母此位点均无突变。此外，这 3 例患者均未见腋窝及腹股沟雀斑。有研究发现，LS 相关突变基因导致的皮损表现，可能是通过活化 mTOR 信号传递途径来增强黑素细胞中的黑色素合成[3]。咖啡牛奶斑大多数是良性的，没有任何意义。但是也会存在相关的遗传病和/或其他健康问题。众所周知，与咖啡牛奶斑相关的疾病是 NF1，与多个咖啡牛奶斑相关的其他综合征包括 LS、Costello 综合征和多发雀斑痣的 Noonan 综合征。此外，咖啡牛奶斑也涉及其他疾病，如 McCune-Albeight 综合征、环状染色体综合征和体质错配修复缺陷[7]。据估计，1%~4%咖啡牛奶斑患者患有 LS，这些患者除了咖啡牛奶斑伴或不伴雀斑外，还可合并脂肪瘤、大头畸形、学习困难、注意缺陷与多动障碍（ADHD）和神经行为发育迟缓等表现[3,8-9]。就咖啡牛奶斑的数量、分布模式或特征而言，LS 与 NF1 在临床上是无法区分的。此外，LS 与 NF1 患者甚至会存在完全相同的腋窝雀斑和/或腹股沟雀斑。这两种综合征之间的差异主要在于 LS 病例中没有神经纤维瘤、Lisch 结节、视路胶质瘤、胫骨发育不良或中枢神经系统肿瘤[7-8,10]。与 NF1 患者相比，LS 患者的神经行为发育问题严重程度较轻[8,11-12]。国际共识建议，在明确基因检测前，不要轻易对咖啡牛

奶斑作出诊断,同时也对 LS 和 NF1 的诊断标准进行了修订[13]。

本研究报道 1 例合并癫痫的 LS,而 LS 相关临床表现依旧有待补充。如果患有典型咖啡斑的儿童出现癫痫,应建议家长进行基因分析,以便明确诊断。唯有基因检测可以最终确诊 LS,因此及早开展基因检测,早期对 LS 和 NF1 作出鉴别诊断,对于遗传咨询、评估预后以及制定随访、治疗护理的规划具有重要意义。LS 的诊断不但减少了不必要的医疗干预,还有助于降低患儿和家属的心理压力。如果通过基因检测发现患儿有 NF1 突变,可以着重监测患者可能出现的恶性周围神经鞘膜瘤、视路胶质瘤等实体肿瘤,检测可能发生的骨骼系统及神经系统的异常。一旦检出了 *SPRED1* 致病突变,患儿家属可以自行观察,重点关注患者的生长发育和学习状况或癫痫发作。LS 是与 NF1 重叠最多的一种疾病,LS 需与 NF1 明确区分,以便为患儿提供适当的遗传咨询。

参考文献:

[1] BREMS H, CHMARA M, SAHBATOU M, et al. Germline loss-of-function mutations in *SPRED1* cause a neurofibromatosis 1-like phenotype [J]. Nature genetics, 2007, 39(9): 1120-1126.

[2] GIUGLIANO T, SANTORO C, TORELLA A, et al. Clinical and genetic findings in children with neurofibromatosis type 1, Legius syndrome, and other realted neurocutaneous disorders [J]. Genes (Basel), 2019, 10(8): 580.

[3] BREMS H, LEGIUS E. Legius syndrome, an update. Molecular pathology of mutations in *SPRED1* [J]. Keio J Med, 2013, 62(4): 107-112.

[4] 陈志明, 王小坡, 孙建方, 等. 国内首报 Legius 综合征一家系及基因突变分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2020(4): 255-258.

[5] 吴红巾, 王申, 李敏, 等. *SPRED1* 基因突变致 Legius 综合征 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(4): 454-456.

[6] MESSIAEN L, YAO S, BREMS H, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome [J]. JAMA, 2009, 302(19): 2111-2118.

[7] ANDERSON S. Café au lait macules and associated genetic syndromes [J]. J Pediatr Health Care, 2020, 34(1): 71-81.

[8] LEGIUS E, STEVENSON D. Legius syndrome [M]. Seattle (WA): University of Washington Seattle, 2020: 1993-2020.

[9] KIMURA R, YOSHIDA Y, MARUOKA R, et al. Legius syndrome: a case report [J]. J Dermatol, 2017, 44(4): 459-460.

[10] SHAH K N. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules [J]. Pediatr Clin North Am, 2010, 57(5): 1131-1153.

[11] BENELLI E, BRUNO I, BELCARO C, et al. Legius syndrome: case report and review of literature [J]. Ital J Pediatr, 2015, 41(1): 8.

[12] DENAYER E, DESCHEEMAEKER M J, STEWART D R, et al. Observations on intelligence and behavior in 15 patients with Legius syndrome [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2011, 157C(2): 123-128.

[13] LEGIUS E, MESSIAEN L, WOLKENSTEIN P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation [J]. Genet Med, 2021, 23(8): 1506-1513.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-02-17 修回日期:2022-06-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.010.012

· 论著 ·

3 例表现为突发大咯血的肺血管畸形

武敏,王宇清,郝创利,蒋吴君,陈赛男,徐雪云 (苏州大学附属儿童医院,江苏苏州 215003)

[**摘要**]**目的**:总结 3 例以突发大咯血为表现的肺血管畸形患儿的病例资料,加强对儿童肺血管畸形的早期识别。**方法**:回顾性分析苏州大学附属儿童医院收治的 3 例因先天性肺血管畸形导致的大咯血患儿的临床表现、实验室检查、影像学、纤维支气管镜下表现、治疗方法及转归。**结果**:3 例患儿均为年长儿,既往体健,以大咯血为首发症状,除轻微咳嗽外,无其他伴随症状,常规实验室检查无特异表现,3 例患儿均通过肺血管造影(DSA)检查确诊;第 1 例患儿放弃支气管栓塞治疗,后随访因再次大咯血死亡,第 2 例患儿行介入栓塞治疗,第 3 例患儿行 2 次支气管动脉栓塞治疗,第 2 例和第 3 例患儿出院随访 2 年,均未再出现咯血,无不适症状。**结论**:肺血管畸形多见于年长儿童,平素体健,以突发大咯血为主要表现,无其他伴随症状,及时行 DSA 检查可明确诊断,应用介入栓塞治疗创伤小,预后良好。

[**关键词**]咯血;肺血管畸形;儿童

[**中图分类号**]R725.6 [**文献标识码**]A [**文章编号**]1672-108X(2023)10-0040-05

Three Cases of Pulmonary Arteriovenous Malformation Manifested by Massive Hemoptysis

Wu Min, Wang Yuqing, Hao Chuangli, Jiang Wujun, Chen Sainan, Xu Xueyun (*Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou* 215003, *China*)

作者简介:武敏(1991.06-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 18896788236@163.com。

通信作者:王宇清(1976.10-),男,博士,教授,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: wang_yu_qing@126.com。