

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.06.040

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200117.1333.006.html\(2020-01-17\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200117.1333.006.html(2020-01-17))

## BRAT1 基因突变的致命性新生儿硬化症和多灶性癫痫综合征 1 例并文献复习

郭佳琦<sup>1</sup>, 陈 诚<sup>2</sup>, 刘 芳<sup>2</sup>, 方晓东<sup>2△</sup>, 杨 磊<sup>2</sup>, 陆 彪<sup>2</sup>

(1. 宁夏医科大学临床学院儿科学系, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院儿科, 银川 750004)

[中图分类号] R722.1; R742.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2020)06-1031-02

致命性新生儿硬化症和多灶性癫痫综合征 (lethal neonatal rigidity and multifocal seizure syndrome, RMFSL) 是常染色体隐性遗传 (autosomal recessive, AR) 病, 由染色体 7p22 上的乳腺癌易感基因 1 (breast cancer gene 1, BRCA1) 相关的毛细血管扩张性共济失调突变 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) 激活剂 1 (BRCA1 associated ATM activator 1, BRAT1) 基因 (NM\_152743) 纯合或复合杂合突变引起发病。目前全球关于 BRAT1 基因突变所致的癫痫病例报道非常罕见, 国内文献尚无相关报道。现报道 1 例 RMFSL 伴 BRAT1 基因突变患儿的诊治情况, 并进行文献回顾复习。

### 1 临床资料

患儿为 6 个月女婴, 自出生后 54 d 即发病, 以反复无热抽搐为主要临床表现, 发病初期表现为下颌抖动, 持续数秒后自行缓解, 间隔 4~5 h 发作 1 次, 此后患儿抽搐发作逐渐增多、加重, 表现为双眼眨动、流涎、下颌抖动或呃嘴样动作、双手握拳、双上肢屈曲抖动、四肢肌张力增高, 持续几十秒后可自行缓解, 发作间隔 2~3 h, 频繁时 3~5 min 即发作 1 次, 醒睡均有发作。2018 年 11 月 22 日第 1 次入住宁夏医科大学总医院儿科, 住院期间行脑电图检查未见异常 (苯巴比妥负荷后), 颅脑 MRI 平扫+弥散加权成像 (DWI) 显示双侧额部及双侧颞部脑外间隙稍增宽; 发育检查报告: 适应性重度发育迟缓; 大运动、精细动作中度发育迟缓; 语言、个人社交极重度发育迟缓, 诊断“癫痫”, 家属拒绝服药。2018 年 11 月 30 日就诊于北京儿童医院, 脑电图提示左侧或右侧中央顶区或枕、中后颞区起始, 故发作类型为局灶性发作 (多灶性起源), 此外脑电图监测到部分发作前/起始时出现广泛性高幅慢波、电压减低, 不排除为痉挛发作, 发作间期精神如常, 脑电图发作间期清醒和睡眠期监测双侧导联可见广泛性低中波幅不规则 2.0~3.5 Hz 慢波、混有多灶性尖波, 以双侧枕颞区最为显著; MRI 显示双侧额叶部分脑回较宽大, DWI 显示右额叶皮层及皮层下、右侧尾状核头、中脑后部、双侧顶叶皮层线样高信号, 两侧额颞网膜下腔增宽, 小血管影较多, 胼胝体略薄; 代谢缺陷筛查未见异常; 全外显子测序显示 BRAT1 基因突变, c.566dupG (p. Asp190Ter) 及 c.

908T>G (p. Leu303Arg) 复合杂合核苷酸突变 (编码区第 566 号核苷酸 G 重复的核苷酸变异, 导致第 190 号氨基酸 Asp 的密码子变为终止密码子, 使肽链合成提前终止, 为无义突变; 编码区第 908 号核苷酸由 T 变为 G, 导致第 303 号氨基酸由 Leu 变为 Arg, 为错义突变), 受检者上述变异分别遗传自其父母, 其父母均只携带其中 1 个杂合变异。此后患儿口服抗癫痫药物治疗, 至今口服苯巴比妥片、奥卡西平口服混悬液、左乙拉西坦口服液三联抗癫痫药物治疗仍控制效果不佳, 带病生存。

出生史及家族史: 患儿系 G<sub>3</sub>P<sub>3</sub>, 孕 37 周, 因“瘢痕子宫”行剖宫产术娩出, 出生体质量 2 950 g, 身长 50 cm, Apgar 评分不详, 生后无窒息抢救史, 生后即发现颅缝重叠, 前额小。家系中 G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, 男, 孕 40 周, 因“羊水过少”行剖宫产术娩出, 出生体质量 3 350 g, 身长不详, 出生有颅缝重叠、前额小体征, 动静力发育均落后于同龄儿童, 未规律治疗, 2 月龄时因呼吸暂停死亡; 患儿父母及其 G<sub>2</sub>P<sub>2</sub> 姐姐均为健康人。

运动发育检查: 仰卧位时无注视, 非对称性紧张性颈反射 (ATNR) 肢位, 四肢偶可见不自主运动; 俯卧位时头可沿轴向转动, 颜面侧胸腹承重, 迷路反射阳性; 坐位时扶站双下肢屈曲, 足尖承重。围巾征双肘达同侧体侧。牵拉反射滴状征阳性。股角 90°, 腓角 100°, 足背屈角 90°, 体质量 6 500 g, 身长 65 cm, 前额小, 前囟已闭, 头围 37 cm (头围低于正常同龄儿 3 个标准差以上)。

### 2 讨论

BRAT1 基因或蛋白首次于 2006 年被 AGLIPAY 等<sup>[1]</sup>发现, 长约 17 kb, 位于染色体 7p22.3, 编码 821 个氨基酸, 最初被命名为 BRCA1 相关的 ATM 激活因子 1 蛋白 (BRCA1-associated protein required for ATM activation-1, BAAT1), 自 2013 年正式更名为 BRAT1 基因或蛋白<sup>[2]</sup>。BRAT1 基因功能缺失已被证实与硬化症、多灶性癫痫发作和婴儿早期死亡直接相关, 尸检可发现大脑和小脑多部位的神经元缺失伴神经胶质细胞增生<sup>[3-4]</sup>。BRAT1 基因突变的病理生理学特点尚未完全证实, 但已发现其功能与线粒体稳态和 DNA 损伤修复有关<sup>[5]</sup>。

2012 年 PUFFENBERGER 等<sup>[6]</sup>报道了 3 例阿米

什人兄弟姐妹同源性 BRAT1 移码突变 (c. 638\_639insA), 3 例婴儿均有宫内起源的小头畸形、颅缝重叠、额骨小, 抽搐发作, 严重的躯干及四肢僵硬等临床表现, 病程特点为多灶性癫痫发作且治疗效果差、重度发育迟缓, 均于 1 周岁内死亡。此后国外文献相继报道了 24 例相关病例, 并将该疾病命名为 RMFSL。

该病为常染色体隐性遗传病, 在人群中发生率极低, 出生时或出生后不久即可发病, 临床症状包括进行性脑病、进行性小头畸形及一系列畸形特征(如小颌畸形、颅缝重叠、囟门小或缺失、额骨小、关节挛缩)、肌阵挛发作、难治性癫痫持续状态、跖反射伸性、肌张力亢进、不自主运动、家族性自主神经机能异常、智力残疾/发育迟缓。部分严重表现型患儿在新生儿期即出现难治性肌阵挛发作、呼吸暂停、发育里程碑停滞或倒退, 生后数周至数月内死亡, 与本病例患儿表现一致。感染相关性检查、脑脊液分析和先天性代谢缺陷筛查检测均为阴性。脑电图通常显示与疾病一致的背景慢波, 与发作期一致的(多)局灶性尖波、抑制阵发模式, 颞区和中央区可出现高波幅尖波。新生儿期颅脑 MRI 结果多变, 可表现为局灶性大脑病变和(或)小脑萎缩/发育不全/脑软化, 髓鞘受损, 胼胝体变薄或无异常<sup>[7-8]</sup>。神经病理学显示纹状体、大脑皮层和小脑神经元缺失(部分患者)、星形胶质细胞增生(部分患者)、皮质基底核退化症(部分患者)、髓鞘发育延迟(部分患者)。具有较轻表现型的个体可偶有肌阵挛发作, 发育里程碑良好, 存活到儿童期的患儿颅脑 MRI 扫描同样多变, 但通常均表现出一定程度小脑萎缩。

该病诊断需依靠全外显子测序, 通过测序可发现广泛的重复、插入、错义突变或缺失突变使剪接点中断破坏正常氨基酸或蛋白质结构, 本病例也是通过该测序最终确定致病基因。通常纯合突变可预测重症表型, 而复合杂合突变者表现度较前者降低。在 3 组具有复合杂合突变的兄弟姐妹中, 观察到表现度差异<sup>[4,9-10]</sup>。患病人群多于婴儿期死亡, 目前已报道病例中最长存活 10 年<sup>[7]</sup>。

最初认为 BRAT1 是 BRCA1 中酸性 BRCT 结构域的结合伴侣, 研究发现 BRAT1 也与 ATM 有关, 其相互作用可促进 DNA 损伤修复、稳定蛋白质, 直接维持线粒体稳态<sup>[5,11]</sup>。有研究分析 ATM 儿童与 BRAT1 基因突变患儿异同之处, 发现二者神经元丢失模式不同, 但病理生理改变相似, 且受影响的蛋白具有相似功能<sup>[5]</sup>。推测用于治疗共济失调毛细血管扩张症的药物可能一定程度缓解 RMFSL 疾病进展。

综上所述, 目前 BRAT1 基因突变关于神经元缺失的病理生理学机制尚未完全明确, 但可能与线粒体功能障碍和 DNA 损伤修复相关。随着对该疾病的认识及全外显子测序在疑似遗传疾病中的应用, RMFSL 的诊断率会逐渐增高。迄今为止, 国内外尚未提出针对性的有效的治疗方法, 在疾病早期进行基因二代测序, 了解 BRAT1 基因变异的基因型与表现型之间的相关性, 可以更准确地判断预后, 帮助临床医生

及患儿家属做出更明智的决策。

## 参考文献

- [1] AGLIPAY J A, MARTIN S A, TAWARA H, et al. ATM activation by ionizing radiation requires BRCA1-associated BAAT1[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(14):9710-9718.
- [2] SO E Y, OUCHI T. The Potential Role of BRCA1-associated ATM activator-1 (BRAT1) in regulation of mTOR[J]. *J Cancer Biol Res*, 2013, 1(1):1001-1003.
- [3] VAN POL L A, WOLF N I, VAN WEISSENBRUCH M M, et al. Early-onset severe encephalopathy with epilepsy: the BRAT1 gene should be added to the list of causes[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(6):392-400.
- [4] SMITH N J, LIPSETT J, DIBBENS L M, et al. BRAT1-associated neurodegeneration: Intra-familial phenotypic differences in siblings[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(11):3033-3038.
- [5] VAN OMMEREN R H, GAO A F, BLASER S I, et al. BRAT1 mutation: the first reported case of Chinese origin and review of the literature[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77(12):1071-1078.
- [6] PUFFENBERGER E G, JINKS R N, SOUGNEZ C, et al. Genetic mapping and exome sequencing identify variants associated with five novel diseases [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):936-939.
- [7] SRIVASTAVA S, OLSON H E, COHEN J S, et al. BRAT1 mutations present with a spectrum of clinical severity[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(9):2265-2273.
- [8] CELIK Y, OKUYAZ C, ARSLANKOYLU A E, et al. Lethal neonatal rigidity and multifocal seizure syndrome with a new mutation in BRAT1[J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2017, 8(1):31-32.
- [9] HORN D, WESCHKE B, KNIERIM E, et al. BRAT1 mutations are associated with infantile epileptic encephalopathy, mitochondrial dysfunction, and survival into childhood[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(9):2274-2281.
- [10] SZYMANSKA K, LAURE-KAMIONOWSKA M, SZCZALUBA K, et al. Clinicopathological correlation in case of BRAT1 mutation[J]. *Folia Neuropathol*, 2018, 56(4):362-371.
- [11] SO E Y, OUCHI T. The potential role of BRCA1-associated ATM activator-1 (BRAT1) in regulation of mTOR[J]. *J Cancer Biol Res*, 2013, 1(1):1-8.