

• 病例报告 •

以口周肌阵挛为临床表现的
SETD1B 综合征 1 例

福建省泉州市儿童医院小儿神经科 (泉州 362000)

庄嘉鑫 吴小慧 林学锋

SETD1B (SET domain containing 1B) 编码组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4) 甲基转移酶, 该酶参与染色质结构和基因表达的表观遗传控制, 从而参与复杂的神经发育调控^[1-2]。SETD1B 相关综合征是 SETD1B 基因突变导致的一种罕见的常染色体显性神经发育障碍综合征, 全球至今仅有 40 余例的临床报道, 国内报道少见。该综合征临床表现为儿童期起病的运动发育迟缓、智力残疾和难以控制的癫痫发作, 其癫痫发作通常表现为肌阵挛伴或不伴失神^[3], 而以口周肌阵挛为主要临床表现的病例目前尚未见相关报道, 本文对 1 例临床主要表现为口周肌阵挛的 SETD1B 相关综合征的临床及遗传学特点报告如下。

1 病历资料

患儿女, 以“反复抽搐 2 年余”为主诉 2020 年 1 月就诊我院, 就诊年龄 6 岁。患儿系 G₂P₁, 足月顺产分娩, 新生儿期无特殊。生后大运动发育里程碑大致同正常同龄儿; 但语言发育明显落后, 至 3 岁方能简单单双音, 6 岁仅能简单对话, 且发音欠清。患儿于就诊我院 2 年余前 (3 岁 4 个月) 始出现抽搐发作, 表现为清醒期发作性口周肌肉节律性收缩, 每天 10 余次, 每次历时数秒, 发作时间长者可伴有轻微发呆, 行视频脑电图: 发作间期广泛性 3~4 Hz 棘慢波爆发, 部分局限于前头部, 发作期同期脑电图为广泛性 3 Hz 棘慢波短阵爆发 (3~10 s), 见图 1, 肌电置于四肢, 条件限制未置肌电于双侧口轮匝肌。颅脑核磁共振: 未见异常。行儿童智力筛查 (IQ) 检查: 63 分。查体: 外观无特殊, 心肺、腹部、神经系统无阳性体征。临床诊断: 癫痫、口周肌阵挛, 先后予“丙戊酸钠、拉莫三嗪、氯硝安定、托吡酯、左乙拉西坦”抗癫痫治疗, 随访 2 年余抽搐控制效果不佳, 每天仍有 5~7 次临床发作。2022 年行全外显子检查 (委托北京智因东方转化医学研究有限公司进行), 所测基因包括人类全部的 20000 个基因的编码外显子 (其中包括 SETD1B 基因), 检查结果: SETD1B 杂合突变 (见图 2), NM_001353345; c.1366 (exon5) _c.1367 (exon5) insCCGCCGC; p. P457fs * 54 (p. Pro457fsTer54), 位于 5 号外显子移码突变, 根据 ACMG 指南 (2015), 其生物学致病等级为致病性; 父母均为野生型, 为新发突变。修正临床诊断: SETD1B 综合征。

2 讨论

SETD1B 基因定位于 12 号染色体 12q24.31, 参考变体 NM_001353345, 共 16 个外显子, 编码 1966 个氨基酸。SETD1B 编码含有 SET 域的蛋白 1B, 这是一种参与组蛋白甲基化的赖氨酸特异性甲基转移酶; SETD1B 与其他 4 个亚基



图 1 发作期脑电图

• SETD1B:c.1366 (exon5) _c.1367 (exon5) insCCGCCGC:

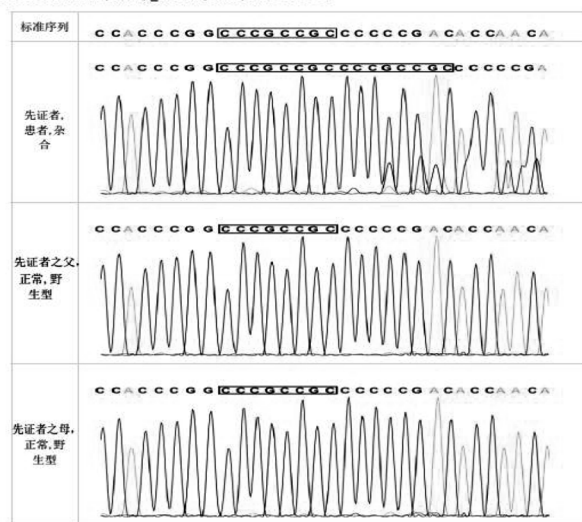


图 2 患儿基因检查图

密切合作, 形成 COMPASS (与 Set1 相关的复合蛋白) 组蛋白修饰剂的催化成分, 可 3 倍甲基化 Lys4 位点上的组蛋白 H3。这种 3 倍甲基化的组蛋白标记被认为有助于附近基因的转录激活。因此, SETD1B 可修饰染色质结构的表观遗传, 并可作用于下游的基因表达, 因此 SETD1B 基因突变参与了复杂的神经发育^[1,4]。据 Marjolein 等^[1]报道, SETD1B 基因突变多为新生杂合突变 (28/36; 77.78%), 其余为遗传自父母 (父母可无相关表型, 考虑为体细胞或生殖体细胞嵌合体^[5])。目前该基因突变类型以错义突变为最常见, 其他包括截断突变、剪切突变、框内插入突变等。本文患儿基因突变为移码突变, 该突变导致编码蛋白从第 457 位氨基酸起, 再翻译 54 个氨基酸即终止, 且编码的氨基酸序列与原来的序列不同, 从而导致功能障碍。

SETD1B 相关综合征多数患儿为足月分娩, 新生儿期多数无特殊, 但据报道有部分患儿新生儿期可伴有一过性低血糖^[1]。在 Marjolein 等报道^[1]的 36 例患儿有 34 例 (94%) 在婴幼儿期出现全面的运动发育迟缓, 表现为运动里程碑的推迟, 也有部分患儿同时伴有动作笨拙、动作协调不良及精

细运动不良。大多数人语言发育迟缓 (92%)，其中有部分患儿始终无语言发育，本例患儿也存在语言发育迟缓的表现。且患儿发育迟缓多数出现在癫痫发作之前，这表明即使在没有癫痫活动的情况下，SETD1B 功能障碍也会影响生理神经发育^[1,4]。智力残疾患儿占 88%，另有 67% 患儿出现自闭症，其他相关临床报道还有攻击行为、睡眠障碍、焦虑、冲动等。本综合征男性患儿的比例较女性为高，且临床表型更严重，我们推测，性别相关的特征可能影响 SETD1B 变异的外显率和临床表型^[1]。本患儿新生儿期无异常，生后大运动发育基本正常，但具有明显的语言发育迟缓伴轻度智力低下。

癫痫是 SETD1B 相关综合征的常见表现^[1-2]，据在 Mar-jolein 等报道，的 36 例患儿有 28 例 (78%) 有癫痫发作，癫痫发作的发病时间平均为 3 岁，其癫痫发作形式主要为全面性发作，以肌阵挛或不伴失神为主要发作形式^[1,3]，部分患儿可同时伴有局灶性发作及强直阵挛发作，部分患儿在无热惊厥前有发热性惊厥史^[1]。本综合征患儿的癫痫发作频率多频繁，且癫痫药物控制多数不理想，生酮饮食有相关个例报道，其癫痫控制效果亦不理想；但因病例少，生酮饮食的疗效有待更多的病例研究^[1]。本患儿 3 岁起病，临床表现为口周肌阵挛发作，为之前未见报道的癫痫发作类型，口周肌阵挛是 1994 年由 Panayiotopoulos 等^[6]提出的一种尚未被国际抗癫痫里面正式认定的癫痫综合征。该综合征是一个特殊的癫痫发作类型，以短暂的显著的口周肌肉节律性收缩（主要累及口轮匝肌）为主要特征，可伴有不同程度的意识水平降低，每次历时较短，平均 4 s (2~9 s)，发作期脑电图为 3 Hz 棘慢波短阵爆发（本发作类型发作期脑电同肌阵挛失神或典型失神，但临床以口周肌肉节律性抽动为突出表现）。本患儿历时 2 年多经多种抗癫痫治疗，临床效果不理想，与之前 SETD1B 综合征相关报道的癫痫控制情况相符。

SETD1B 相关综合征的颅脑 MRI 多数无异常或为非特异性的异常如轻度白质髓鞘化不良、胼胝体发育不良等^[1]。本综合征多数无特殊的面容或仅有轻微的异常，如低耳位、大耳垂、高发际线、丰满的面颊，细长的手指。另外，本综

合征可出现下列非特异性表现：眼科（斜视、弱视、近视、散光）。胃肠道症状（包括反流、便秘和喂养问题）、皮肤症状（湿疹、皮肤粗糙或干燥、色素沉着减退或色素沉着）。部分患者出现骨骼异常：如脊柱侧凸，脊柱后凸，关节活动度过高。目前未见儿童肿瘤的相关报道（SETD1B 基因突变据报道与肿瘤有关^[5]）；但限于患儿的年龄，其有待长时间的随访研究。本患儿目前颅脑 MRI 未见异常，外观无特殊，未见其他皮肤或骨骼的异常表现。

综上所述，本文报告了 1 例以口周肌阵挛为主要表现的 SETD1B 综合征，丰富了 SETD1B 综合征的临床表型。鉴于临床以癫痫、发育障碍为主要表现的综合征种类繁多，但遗传性因素多见，因此建议对于有上述临床表现的患儿在常规检查不能明确病因的情况下，应早期进行基因检查有助于明确诊断，指导治疗。

参考文献

- [1] Weerts M, Lanko K, Guzmán-Vega F J, et al. Delineating the molecular and phenotypic spectrum of the SETD1B-related syndrome [J]. *Genet Med*, 2021, 23 (11): 2122-2137.
- [2] Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, et al. De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism [J]. *Hum Genet*, 2018, 137 (1): 95-104.
- [3] Hiraide T, Hattori A, Ieda D, et al. De novo variants in SETD1B cause intellectual disability, autism spectrum disorder, and epilepsy with myoclonic absences [J]. *Epilepsia Open*, 2019, 4 (3): 476-481.
- [4] Lee J H, Tate C M, You J S, et al. Identification and characterization of the human Set1B histone H3-Lys4 methyltransferase complex [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (18): 13419-13428.
- [5] Roston A, Evans D, Gill H, et al. SETD1B-associated neurodevelopmental disorder [J]. *J Med Genet*, 2021, 58 (3): 196-204.
- [6] Panayiotopoulos C P, Ferrie C D, Giannakodimos S E, et al. Perioral myoclonia with absences [M] // Wolf PJ. *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: Libbey and Co, 1994: 143-153.

(上接第 176 页)

参考文献

- [1] 张斌, 牟小引. 护理干预对急性重症病毒性心肌炎患者心理状态治疗效果及预后的改善作用 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48 (14): 1788-1790.
- [2] 郑亚东, 董荔, 刘咏梅, 等. 接纳、承诺理念护理对颅脑外伤去骨瓣减压术后患者身心状态的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36 (4): 666-668, 封 3.
- [3] 张岩. 细节护理在颅脑外伤患者护理中的应用价值及满意度分析 [J]. *中国医药指南*, 2021, 19 (22): 226-227.
- [4] 程俊, 陈玉. 中医情志护理对颅脑外伤康复期患者心理状态的

影响分析 [J]. *四川中医*, 2019, 37 (9): 195-197.

- [5] 周秀金, 程剑彬, 孙艳芳. 颅脑外伤患者行细节护理对护理评价结果和患者满意度的价值研究 [J]. *中外医疗*, 2021, 40 (5): 163-165.
- [6] 余育剑, 谭雁娟, 谭春燕, 等. 细节化护理干预对颅脑外伤患者住院期间并发症及预后的影响 [J]. *实用医技杂志*, 2021, 28 (4): 554-556.
- [7] 李春. 精细化护理管理配合优质护理模式在颅脑外伤急诊抢救中的应用效果评价 [J]. *中国保健营养*, 2019, 17 (17): 222.
- [8] 张学敏, 姜桂荣, 张呈叶. 观察使用优质护理方式对重型颅脑外伤患者进行护理的应用效果 [J]. *当代医学*, 2017, 23 (26): 143-144.