

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2408067

病例报告

## 常染色体显性智力发育障碍60型伴癫痫发作1例

孙莹莹<sup>1</sup> 刘慧<sup>1</sup> 刘淼<sup>1</sup> 梅世月<sup>2</sup> 马燕丽<sup>1</sup>

(1. 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院神经内科, 河南郑州 450000;  
2. 河南省遗传代谢性疾病重点实验室/河南省儿童感染与危重症诊治工程研究中心, 河南郑州 450000)

**[摘要]** 患儿, 女, 10个月21d, 3月龄开始发育延迟, 严重语言发育障碍, 刻板动作, 喜笑, 体格检查可见肤白, 枕部扁平, 10月龄行视频脑电图提示不典型失神发作, 发作间期可见游走性慢波活动。家系三人全外显子组测序提示患儿 *AP2M1* 基因存在新发突变 c.508C>T(p.R170W)。已报道的国内外 *AP2M1* 基因变异相关的常染色体显性智力发育障碍60型伴癫痫发作共6例(包括该研究), 主要临床特点包括发育延迟(6例), 语言发育障碍(5例), 刻板动作(3例), 喜欢微笑(1例), 临床发作以不典型失神为主(4例), 发作间期脑电图可见广泛性棘波、棘慢波发放(5例), 游走性慢波活动(1例)。c.508C>T(p.R170W)可能为 *AP2M1* 基因突变热点, 其临床特点与快乐木偶综合征非常相似。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26(12): 1362-1366]

**[关键词]** 常染色体显性智力发育障碍60型伴癫痫发作; 快乐木偶综合征; *AP2M1* 基因; 儿童

### Autosomal dominant intellectual developmental disorder 60 with seizures: a case report

SUN Ying-Ying, LIU Hui, LIU Miao, MEI Shi-Yue, MA Yan-Li. Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China (Email: sunyingyingdxy@163.com)

**Abstract:** The patient is a 10-month and 21-day-old girl who began to show developmental delays at 3 months of age, with severe language developmental disorders, stereotyped movements, and easily provoked laughter. Physical examination revealed fair skin and a flattened occiput. At 10 months of age, a video electroencephalogram suggested atypical absence seizures, with migrating slow-wave activity observed during the interictal period. Whole exome sequencing of three family members indicated a novel mutation in the *AP2M1* gene, c.508C>T (p.R170W), in the patient. A total of six cases of autosomal dominant intellectual developmental disorder 60 with seizures associated with mutations in the *AP2M1* gene have been reported both domestically and internationally (including this study). The main clinical features included developmental delays (6 cases), language developmental disorders (5 cases), stereotyped movements (3 cases), a tendency to smile (1 case), and atypical absence seizures (4 cases). Interictal electroencephalograms showed widespread spike waves and spike-slow wave discharges (5 cases), and migrating slow-wave activity (1 case). The c.508C>T (p.R170W) mutation may be a hotspot for mutations in the *AP2M1* gene, and its clinical features are similar to those of Angelman syndrome. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1362-1366]

**Key words:** Autosomal dominant intellectual developmental disorder 60 with seizures; Angelman syndrome; *AP2M1* gene; Child

患儿女, 10个月21d, 因发育落后7个月就诊。患儿3月龄竖头不稳, 4月龄能竖头, 7月龄能独坐, 10月龄不会主动抓物、不认人, 出现易愣神, 伴每日多次双眼球短暂下视或斜上视和刻板动作。个人史: 患儿系第2胎第2产, 胎龄36<sup>+1</sup>

周剖宫产出生, 试管婴儿, 出生体重2.75 kg。家族史: 父母和姐姐身体健康, 否认家族有神经精神疾病及遗传病史。

体格检查: 体重8 kg ( $P_{10}$ ), 身高70 cm ( $P_{10}$ ), 头围43 cm ( $P_3 \sim P_{10}$ ), 喜笑, 肤白, 发色稍浅, 枕

[收稿日期] 2024-08-13; [接受日期] 2024-11-26

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划 (LHGJ20230584); 河南省儿科疾病临床医学研究中心开放课题 (YJZX202202)。

[作者简介] 孙莹莹, 女, 硕士研究生, 住院医师。Email: sunyingyingdxy@163.com。

部稍扁平，眼距宽，左手通贯掌，耳位、鼻梁、腭弓正常。追听和追视不稳定，注视时间短，能发“baba、mama”音节，主动抓物差，独坐时头部和身体有不自自主晃动，持玩具时上肢有抖动，四肢肌张力减低，双侧腱反射可引出，双侧踝阵挛阴性，克氏征、布氏征、巴氏征均阴性。

辅助检查：血常规示血红蛋白 80 g/L（参考值：97~141 g/L），红细胞平均体积 61.8 fL（参考值：72~86 fL）。大便常规、肝肾功能、甲状腺功能、血氨、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白、血气分析、尿酸代谢筛查未见明显异常。心脏、腹部彩超及头颅磁共振成像未见明显异常。10月龄 24 h 视频

脑电图示发作间期醒睡各期大量弥漫性中高波幅慢波、棘慢波阵发、持续发放，后头部著，常在前头部，后头部或双侧半球间游走（图 1A~B）；发作期监测到患儿清醒期频繁不典型失神发作，睡眠周期不易区分（图 1C）。染色体 15q11-12 的多重连接依赖性探针扩增和甲基化聚合酶链反应结果阴性。应用二代测序进行家系三人全外显子组测序，结果显示患儿 *AP2M1* 基因存在 c.508C>T(p.R170W) 杂合新发突变，父母均为野生型（图 2），遗传方式为常染色体显性遗传。根据美国医学遗传与基因组学学会变异分类标准与指南<sup>[1]</sup>，该变异评定为致病性变异（PS2+PS3）。

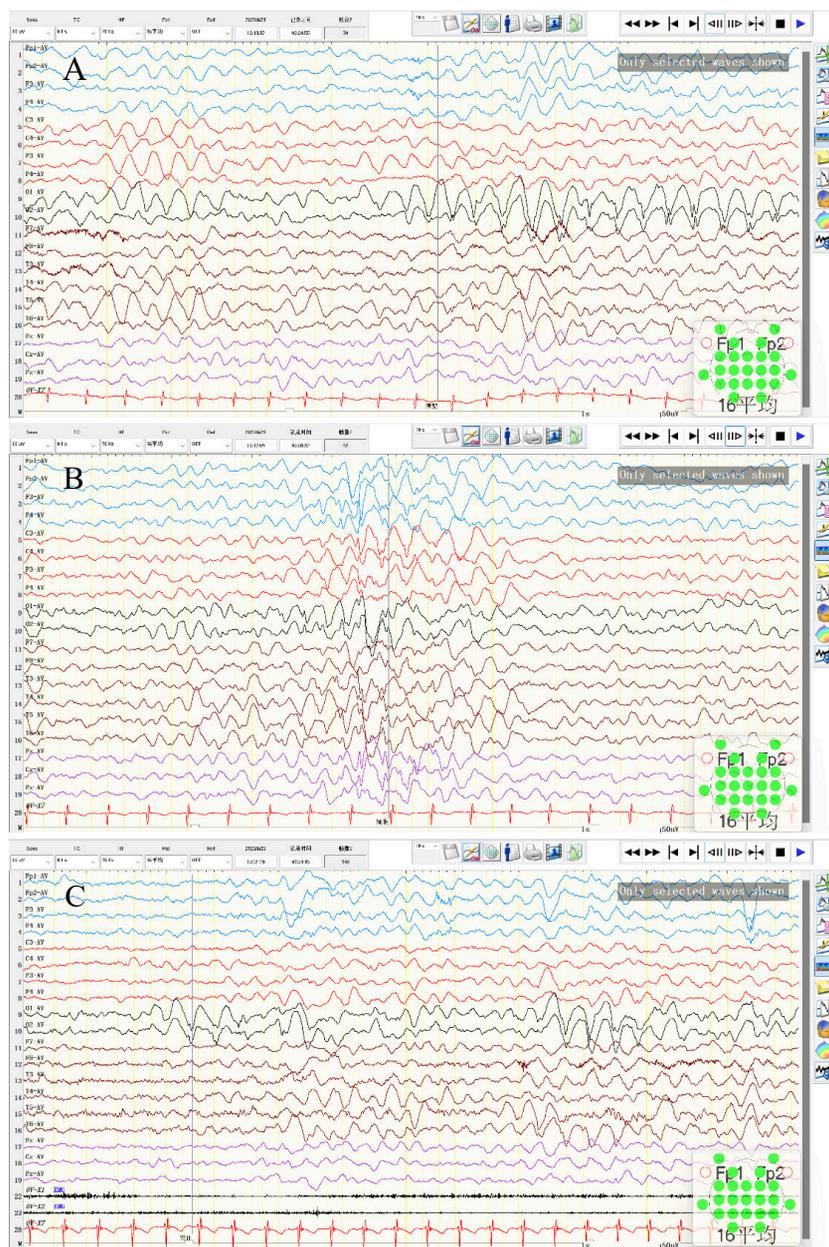


图 1 患儿 10 月龄时 24 h 视频脑电图结果 图 A 为清醒期放电，图 B 为睡眠期放电，图 C 为不典型失神发作。

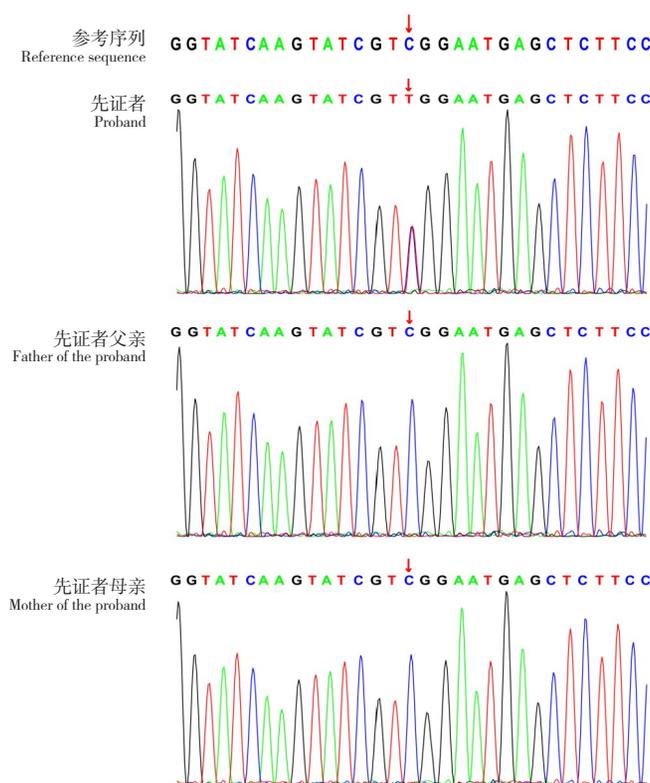


图2 患儿(先证者)及其父母 *AP2M1* 基因的 Sanger 测序图 患儿(先证者) *AP2M1* 基因存在 c.508C>T(p.R170W) 杂合变异, 父母均为野生型。箭头所指为突变位点。

结合临床表现及基因检测结果, 患儿被诊断为常染色体显性智力发育障碍 60 型伴癫痫发作 (OMIM: 618587)。随访情况, 出院 (10 月龄) 给予丙戊酸钠口服液加量至 25 mg/(kg·d), 愣神较前减轻, 手足不自主动作较多, 肢体震颤。1 岁 1 个月联用左乙拉西坦口服液加量至 40 mg/(kg·d), 症状似有加重。1 岁 2 个月减停左乙拉西坦, 加用拉莫三嗪, 因过敏停用。1 岁 3 个月加用托吡酯, 症状减轻, 仍有愣神。1 岁 10 个月加用氯巴占, 未见明显愣神。2 岁 1 个月复查 24 h 视频脑电图示背景活动偏慢, 后头部为主广泛性或弥漫性棘慢波、尖形慢波、慢波棘波发放, 睡眠周期不易区分, 未见发作期图形。患儿 2 岁 5 个月时复诊, 仍喜笑, 不能喊人, 对语言理解差, 能蹒跚独走数步; 使用丙戊酸钠口服液 32 mg/(kg·d), 托吡酯 5 mg/(kg·d), 氯巴占 1 mg/(kg·d) 治疗。

**讨论:** *AP2M1* 基因位于染色体 3q27.1 上, 编码接合蛋白复合物 2 (adaptor protein complex 2, AP-2) 的  $\mu 2$  亚基。AP-2 是一个异源四聚体复合物, 由两个大亚基  $\alpha$  和  $\beta 2$ , 一个中亚基  $\mu 2$ , 一个小亚基  $\delta 2$  组成<sup>[2]</sup>, 参与网格蛋白在神经元和非神经元胞膜上介导的内吞作用和突触囊泡循环<sup>[3-4]</sup>。AP-2

的  $\mu 2$  亚基通过苏氨酸残基 (Thr-156) 磷酸化提高与货物膜蛋白分选信号的亲和力<sup>[5]</sup>, 介导分选功能。计算机模拟分析表明, *AP2M1* R170W 变异体不仅影响  $\mu 2$  亚基的功能, 而且从整体上干扰活性或非活性状态的 AP-2 复合体稳定性, 从而干扰网状蛋白的内吞过程<sup>[6]</sup>, 导致兴奋性和抑制性神经传递之间的不平衡。在 ExAC 数据库中, *AP2M1* 基因错义 Z 值为 5.82<sup>[7]</sup>, 提示该变异为可能致病性变异。有研究靶向破坏小鼠中编码 AP-2  $\mu 2$  亚基的基因, 发现 *AP2M1* 基因杂合突变小鼠无明显表型, 而纯合突变小鼠迅速死亡<sup>[8]</sup>, 以上均提示普通人群对 *AP2M1* 基因的变异高度不耐受<sup>[6-8]</sup>。

截至 2024 年 3 月 9 日, 关于 *AP2M1* R170W 变异导致的常染色体显性智力发育障碍 60 型伴癫痫发作, 在 PubMed 数据库、万方、知网平台共检索到 2 篇文章<sup>[6, 9]</sup>。现将本例、2019 年 Helbig 等<sup>[6]</sup> 报道的 4 例及 2023 年王丽等<sup>[9]</sup> 报道的 1 例 *AP2M1* 基因变异相关常染色体显性智力发育障碍 60 型伴癫痫发作进行总结 (表 1)。6 例患儿均为足月女性, 变异均为 *AP2M1* R170W。6 例均有大运动发育迟缓和/或中重度智力障碍, 5 例存在严重语言发育障碍。5 例存在行为异常, 其中 4 例有孤独症谱系障

碍，1 例有攻击性和自残性行为。5 例存在共济失调和肌张力减低。6 例患儿均有癫痫发作，癫痫发病时间为 10 月龄至 3 岁；癫痫发作类型多样，不典型失神发作为最常见的发作类型，其中癫痫发病年龄小于 1 岁 7 个月的 4 例患儿均有不典型失神发作，另外 2 岁 6 个月、3 岁发病的 2 例患儿无不典型失神发作；6 例均为药物难治性癫痫。本例存在

肤白、头颅枕部扁平、爱笑，其他 5 例未描述有相关症状和体征。5 例头颅磁共振成像检查正常，1 例脑白质存在非特异性异常。5 例脑电图表现为广泛性棘波、棘慢波发放，1 例表现为多灶性癫痫样活动，本例患儿还有游走性慢波活动的特点。3 例有精神类疾病家族史。

表 1 6 例 AP2M1 基因突变患儿的临床资料

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6 (本例)
基因位点	c.508C>T(p.R170W)	c.508C>T(p.R170W)	c.508C>T(p.R170W)	c.508C>T(p.R170W)	c.508C>T(p.R170W)	c.508C>T(p.R170W)
临床特征						
性别	女	女	女	女	女	女
癫痫发病年龄	1 岁 7 个月	1 岁 3 个月	3 岁	2 岁 6 个月	1 岁	10 个月
癫痫发作类型	不典型失神，肌阵挛失张力，眼睑肌阵挛伴失神	不典型失神，失张力，眼睑肌阵挛伴失神	失张力，全面强直-阵挛	局灶性意识受损	不典型失神，肌阵挛	不典型失神
ASMs	VPA、CLZ、LEV	VPA、CLZ、LEV	LEV、ZNS、LTG、PER、CLB	LEV、OXC、LCM	VPA、LEV	VPA、LEV、LTG、TPM、CBZ
癫痫控制	控制	无效	无效	部分控制	部分控制	控制
精神发育情况						
大运动	9 月龄会爬，1 岁 9 个月独走	10 月龄会坐，16 月龄会爬，1 岁 11 个月独走	18 月龄会坐，4 岁会走	8~9 月龄会坐，2 岁 5 个月独走	1 岁半独走	1 岁 5 个月独走
语言发育	迟缓，理解能力落后	迟缓，6 岁能说简单的句子	迟缓，4 岁不会说话	迟缓，8 岁能说少量单词	正常	迟缓，理解能力落后
智力障碍	中度	中度	重度	重度	重度	中度
ASD	非典型 ASD 表现	无(攻击性和自残性行为)	存在(易发脾气、刻板动作)	存在(刻板动作和自我刺激行为)	无	存在(刻板动作、对视短)
专科体格检查						
共济失调	存在	无	存在	存在	存在	存在
发育畸形	无	无	上颌骨突出，上唇薄	上唇薄，手脚细长，左手通贯掌	-	头颅枕部稍扁平，通贯掌
头围	正常	正常	小	小	-	小
肌张力	减低	减低	减低	减低	-	减低
喜笑	-	-	-	-	-	存在
临床检查						
头颅磁共振成像	双侧顶枕叶白质 T <sub>2</sub> 稍高信号	正常	正常	正常	正常	正常
脑电图	广泛性多棘波发放	广泛性棘波、棘慢波发放	广泛性棘波发放	多灶性癫痫样放电	背景偏慢，弥漫性棘慢波、慢波阵发，睡眠期著	弥漫性棘波、棘慢波发放，游走性慢波
代谢筛查	未见异常	未见异常	未见异常	未见异常	未见异常	未见异常
既往史						
孕产史	试管婴儿，足月	足月	足月	足月	足月	试管婴儿，足月
喂养史	无异常	无异常	喂养困难	喂养困难	-	喂养困难
家族史	患儿母亲 14 岁癫痫发作 1 次	无	一哥哥轻度学习困难，一表亲高能 ASD	患儿姨妈是 Turner 综合征，一远房表亲是唐氏综合征	无	无

注：[ASMs] 抗癫痫药物；[VPA] 丙戊酸钠；[CLZ] 氯硝西泮；[LEV] 左乙拉西坦；[ZNS] 唑尼沙胺；[LTG] 拉莫三嗪；[PER] 吡仑帕奈；[CLB] 氯巴占；[OXC] 奥卡西平；[LCM] 拉考沙胺；[TPM] 托吡酯；[CBZ] 卡马西平；[ASD] 孤独症谱系障碍。-示不详。

快乐木偶综合征 (Angelman syndrome, AS) 是一种因染色体 15q11.2-q13 基因片段缺失、突变、异位或倒位导致的神经发育性遗传病, 主要表现为婴儿期出现的发育迟缓、语言严重损害、3岁之前出现癫痫发作, 以及共济失调、睡眠障碍、特殊面容, 如头围偏小、枕部扁平、肤色浅、凸颌、大嘴等<sup>[10]</sup>。AP2M1 R170W 突变患儿有皮肤偏白, 头颅枕部稍扁平, 头围偏小, 自幼爱笑, 运动里程碑发育延迟, 共济失调, 语言落后明显, 视频脑电图监测到不典型失神发作, 发作间期游走性慢波, 睡眠周期不易区分, 极大地模拟了 AS 的疾病特点。不同之处在于, 与经典 AS 面容不同; AS 患儿眼科可有斜视、散光、圆锥角膜, 本病未发现明显眼科问题; 在家族史方面, 3例本病患儿有神经精神疾病家族史, 而 AS 没有。因此, 具有 AS 样临床特征的患儿行染色体 15q11.2-q13 甲基化相关检测阴性时, AP2M1 基因致病性变异应重点考虑。

综上所述, 目前文献及本例报道的 6 例 AP2M1 基因相关突变均为 R170W, 均为女性, 大多具有中重度精神发育迟滞和难治性癫痫, 本例发现其临床表型与 AS 相似。R170W 可能为 AP2M1 热点突变。但为何均为女性, 原因有待深入研究。

作者贡献声明: 孙莹莹负责文章撰写; 刘慧、刘淼、梅世月负责病例收集与整理; 马燕丽负责审核。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

#### [参 考 文 献]

[1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J].

Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[2] Kelly BT, Graham SC, Liska N, et al. Clathrin adaptors. AP2 controls clathrin polymerization with a membrane-activated switch[J]. Science, 2014, 345(6195): 459-463. PMID: 25061211. PMCID: PMC4333214. DOI: 10.1126/science.1254836.

[3] Saheki Y, De Camilli P. Synaptic vesicle endocytosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(9): a005645. PMID: 22763746. PMCID: PMC3428771. DOI: 10.1101/cshperspect.a005645.

[4] Dittman J, Ryan TA. Molecular circuitry of endocytosis at nerve terminals[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2009, 25: 133-160. PMID: 19575674. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113302.

[5] Ricotta D, Conner SD, Schmid SL, et al. Phosphorylation of the AP2 mu subunit by AAK1 mediates high affinity binding to membrane protein sorting signals[J]. J Cell Biol, 2002, 156(5): 791-795. PMID: 11877457. PMCID: PMC2173304. DOI: 10.1083/jcb.200111068.

[6] Helbig I, Lopez-Hernandez T, Shor O, et al. A recurrent missense variant in AP2M1 impairs clathrin-mediated endocytosis and causes developmental and epileptic encephalopathy[J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(6): 1060-1072. PMID: 31104773. PMCID: PMC6556875. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.001.

[7] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans[J]. Nature, 2016, 536(7616): 285-291. PMID: 27535533. PMCID: PMC5018207. DOI: 10.1038/nature19057.

[8] Mitsunari T, Nakatsu F, Shioda N, et al. Clathrin adaptor AP-2 is essential for early embryonal development[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(21): 9318-9323. PMID: 16227583. PMCID: PMC1265839. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9318-9323.2005.

[9] 王丽, 段丽芬, 边成, 等. 1例 AP2M1 基因突变致智力发育障碍伴癫痫发作的遗传特征与临床表型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(6): 1241-1245. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbh.2023.06.014.

[10] 杜晓南, 王佳, 王艺. Angelman 综合征的诊断与治疗[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(7): 667-669. PMID: 37385816. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230322-00198.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)