

## 2例SMC1A基因突变所致发育性癫痫性脑病85型的表型及基因型特点

黄炳龙, 李承燕, 王 优, 荣诗雯, 罗 晗, 刘 玲, 林永文\* (广东医科大学附属医院儿童医学中心, 广东湛江 524000)

**摘 要:** **目的** 总结2例SMC1A基因变异所致发育性癫痫性脑病85型(DEE85)的表型及基因型特点。**方法** 收集2例DEE85患儿的临床资料及外周血,采用全外显子组测序技术筛查致病基因。**结果** 2例患儿均为女性,婴儿期起病,表现为频繁的强直-阵挛发作,伴发育迟缓、面部轻度畸形;脑电图提示广泛或弥漫性慢波,头颅磁共振检查均未发现中线缺陷;基因检测分别显示SMC1A基因c.511C>T(p.Arg171Ter)、c.138\_139insA(p.Phe471IlefsTer5)新突变。多种抗癫痫药物治疗仍有发作及发育迟缓。**结论** SMC1A基因变异所致DEE85呈X连锁显性遗传,表现婴儿期起病的难治性癫痫伴发育迟缓。

**关键词:** SMC1A基因;发育性癫痫性脑病85型;发育迟缓

**中图分类号:** R 742

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610(2024)04-0417-05

## Phenotypic and genetic features in 2 cases of developmental and epileptic encephalopathy 85 caused by SMC1A mutations

HUANG Bing-long, LI Cheng-yan, WANG You, RONG Shi-wen, LUO Han, LIU Ling, LIN Yong-wen\* (Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

**Abstract:** **Objective** To summarize the phenotypic and genetic features of 2 cases of developmental and epileptic encephalopathy 85 (DEE85) caused by SMC1A mutations. **Methods** Clinical data and peripheral blood of 2 children with DEE85 were collected. The potential pathogenic genes were detected by whole exome sequencing. **Results** Two female children developed the frequent tonic-clonic seizure in infancy, with developmental delay and mild facial deformity. EEG showed diffuse slow wave. MRI revealed no midline brain defects. Genetic analysis uncovered de novo heterozygous variants of SMC1A gene, c.511C>T (p.Arg171Ter) and c.138\_139insA (p.Phe471IlefsTer5). The seizures and developmental delay remained after treated with several antiepileptic drugs. **Conclusion** DEE85 caused by SMC1A mutations is X-linked dominant inheritance, and presents with infancy-onset refractory epilepsy and developmental delay.

**Key words:** SMC1A gene; developmental and epileptic encephalopathy 85; developmental delay

2006年, Musio等<sup>[1]</sup>确定SMC1A基因(OMIM \*300040)为德朗热综合征(Cornelia de Lange syndrome, CDLS)患者的致病基因,其报道的变异均为框内缺失变异或错义变异。2013年Jansen等<sup>[2]</sup>发现SMC1A基因截短变异可致发育性癫痫性脑病85型(Developmental and epileptic encephalopathy 85, with or without midline brain defects, DEE85; OMIM #301044)。SMC1A基因变异所致疾病具有临床异质性。本研究分析DEE85女性患儿2例的临床表型及致病变异,提高临床医生对

该疾病认识,为临床诊断和遗传咨询提供参考。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

收集2021年1月至2022年12月就诊于广东医科大学附属医院儿童医学中心因“反复抽搐”就诊,确诊为SMC1A基因变异的患儿2例作为研究对象。本研究已获得患儿家属知情同意及广东医科大学附属医院伦理委员会审查批准(YJYS2022173)。

收稿日期: 2023-11-17

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2019A1515110564), 广东医科大学附属医院临床研究项目(LCY2020DL01)

作者简介: 黄炳龙,男,硕士,主治医师, E-mail: 862562085@qq.com

通信作者: 林永文, E-mail: fylinywen@163.com

病例 1: 患儿女, 8 岁。病史与家族遗传史: G1P1, 足月顺产出生, 无窒息抢救史, 出生身体质量为 2.6 kg。父母表型均正常, 系非近亲结婚, 无神经发育障碍、癫痫等家族遗传病史。查体: 体质量 15 kg, 头围 50 cm, 体型消瘦, 短鼻梁, 双眼外眦上斜, 心肺查体无异常。四肢肌力正常, 肌张力降低, 双侧膝腱反射正常引出, 病理征阴性。患儿 11 月龄时出现癫痫发作, 表现为双眼凝视、双上肢屈曲抖动、双下肢强直抖动及呼之不应, 持续 1 min 缓解, 3~4 次/周。外院予丙戊酸钠 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 口服治疗后仍有发作 (1 次/周), 遂来我院住院治疗。住院期间, 予丙戊酸钠逐渐加量至  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  后无发作。出院 2 月后患儿出现发作, 症状同前, 频率增加, 7~8 次/d, 入院予丙戊酸钠 ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、吡仑帕奈 (2 mg/每晚) 治疗后无发作。间隔 1 月后患儿再次出现发作, 加用拉莫三嗪 ( $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 逐渐加量治疗, 仍有反复发作 (2~4 次/周)。随访至 2023 年 8 月, 患儿予拉莫三嗪 ( $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 联合丙戊酸钠 ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、吡仑帕奈 (4 mg/每晚) 治疗下仍有发作, 1~2 次/周。目前能独立行走, 会简单交流及执行指令, 沟通理解能力欠佳, 能说 10 余字的句子。

病例 2: 患儿女, 1 岁。病史与家族遗传史: G3P1, 足月顺产, 无出生窒息抢救史, 出生身体质量为 2.7 kg, 其父母表型均正常, 系非近亲结婚, 无神经发育障碍、癫痫等家族遗传病史。查体: 身体质量 8.1 kg, 头围 46 cm, 体型消瘦, 双眼外眦上斜, 心肺查体无异常。无脊柱侧弯, 四肢肌力正常, 肌张力降低, 双侧膝腱反射正常引出, 病理征阴性。患儿 10 月龄时出现癫痫发作, 表现为四肢强直, 双眼凝视, 双眼外翻, 呼之不应, 持续数秒后缓解, 外院未与特殊处理, 发作次数逐渐增多 (2~3 次/d), 持续时间延长至 1~2 min, 遂来我院治疗。予丙戊酸钠逐渐加量至  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、维生素 B6 后发作缓解。2 周后患儿再次发作, 症状同前, 频率 6~7 次/d, 予加用左乙拉西坦、拉莫三嗪联合丙戊酸钠后发作频率减少。随访至 2023 年 7 月, 患儿予氯硝安定 ( $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 联合拉莫三嗪 ( $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、丙戊酸钠 ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、左乙拉西坦 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 治疗, 无发作。目前 1 岁龄能独坐, 可扶站, 不会爬, 不会行走, 呼唤名字无反应, 无眼球震颤, 不会说“爸爸、妈妈”等。Gesell 发育评估总发育商 40, 其中大运动 50, 精细运动 42, 认知 33, 语言 33, 社交 42。

## 1.2 方法

1.2.1 实验室检查 对患儿进行血常规、血生化检查、

血乳酸、肝肾功能、血氨等, 听力筛查、血氨基酸、酯酰肉碱谱和尿有机酸分析、头颅磁共振检查及视频脑电图等检查。

1.2.2 全外显子组测序 分别抽取先证者及父母静脉血各 2 mL。采用全自动核酸提取仪 (西安天隆, 型号 NP968-S) 来提取外周血细胞全血基因组 DNA, 并对 DNA 样本进行质检。经高通量基因测序仪 (深圳华大, 型号 MGISEQ-2000RS) 进行全外显子测序, 平均测序深度约为  $140\times$ ,  $20\times$  覆盖度为 99%,  $30\times$  覆盖度 98%。采用 FastQC 软件 (版本号: v0.11.9) 做质量评估, 去除接头序列和低质量数据, 使用 Burrows Wheeler Alignment tool (版本号: v0.7.1) 软件进行序列比对, 参照基因组序列为 GRCh37, 序列变异的检测和解读基于转录本 NM\_006306.4。对高质量变异在频率数据库 (如千人基因组、gnomAD) 和 ClinVar、HGMD、OMIM 等数据库进行关联注释。

1.2.3 Sanger 测序 设计特异性引物 (正向引物序列: 5'-GGAGCAGCAGCAGATTGAG-3'; 反向引物序列: 5'-TCTCTTCTTCCATCCGTTCTTC-3')。利用 ABI BigDye Terminator v3.1 试剂盒 (货号: 4337457, 美国 ABI 公司) 构建测序反应, 使用全自动测序仪 (美国 ABI 公司, 型号 ABI 3730XL) 进行 Sanger 测序验证进行测序验证。

## 2 结果

### 2.1 实验室检验及检查

2 例患儿血氨、血乳酸、肝肾功能、心肌酶谱、血生化检查、血氨基酸及酯酰肉碱谱、尿有机酸分析等均无异常。病例 1 视频脑电图 (5 岁龄) 提示清醒期双侧额极、额、枕、后颞区大量混合慢波发放, 睡眠期大量广泛性杂乱  $1.0\sim 4.1 \text{ Hz}$  中-极高波幅混合慢波发放 (见图 1A、B); 头部 MR 影像 (5 年龄) 提示未见异常 (见图 2A、B)。病例 2 视频脑电图 (10 月龄) 提示醒睡各期大量广泛性或后头部为主慢波发放 (见图 1C、D)。例 1; 头部 MR 影像 (10 月龄) 提示松果体囊肿可能 (见图 2C、D)。

A、B 病例 1 的 T2W 与 T1W 图像未见异常; C 与 D 分别为病例 2 的 T2W 图像见松果体区呈囊, T1W 图像见松果体区呈囊状扩张。

### 2.2 基因检查

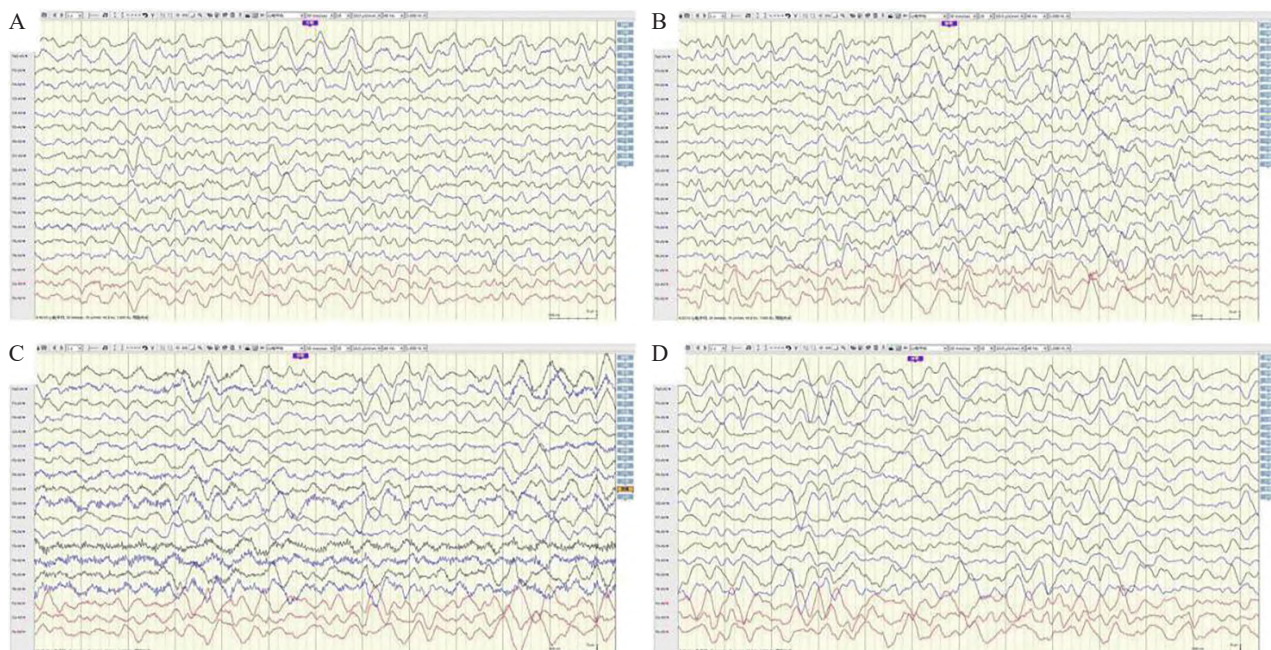
2 例患儿均检测到 *SMC1A* 基因杂合变异。病例 1 为 c.511C>T (p.Arg171Ter), 此序列变化导致 *SMC1A* 基因第 511 位核苷酸 C 被替换为 T (C.511C>T), 导致第

171号氨基酸由精氨酸变成终止密码子(p.Arg171Ter)。病例2为c.138\_139insA (p.Phe47IlefsTer5),此序列变化导致SMC1A基因第138位到第139位核苷酸间插入A(c.138\_139insA),导致第47号氨基酸由苯丙氨酸变成异亮氨酸,且下游第5号氨基酸变为终止密码子

(p.Phe47IlefsTer5)。见图3。

### 3 讨论

SMC1A基因位于Xp11.22,编码染色体结构维持蛋白1A,在稳定细胞的遗传信息、修复受损的DNA和



A. 患儿1 (5岁龄)清醒期; B. 患儿1 (5岁龄)睡眠期; C. 患儿2 (10月龄)清醒期; D. 患儿2 (10月龄)睡眠期

图1 2例患儿的视频脑电图检查图

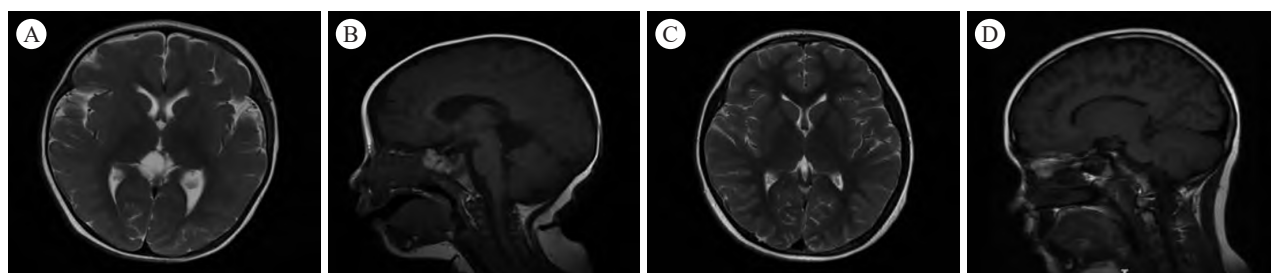
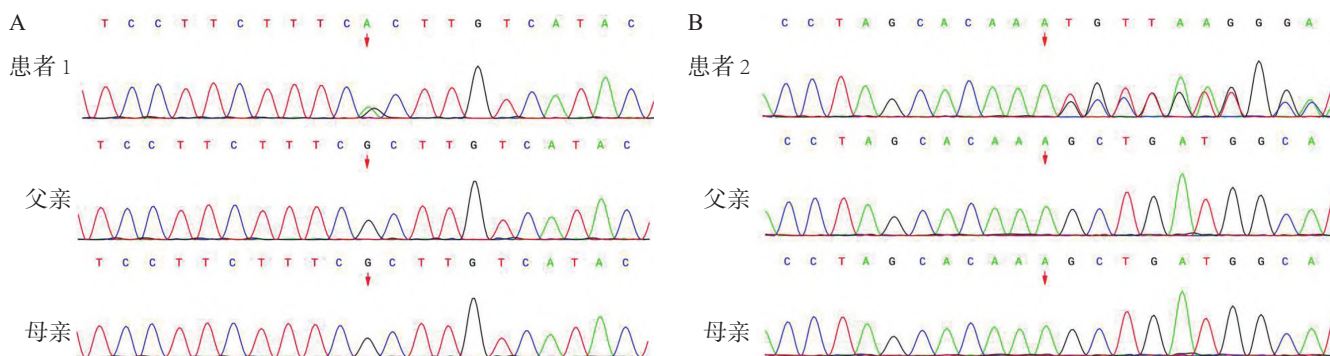


图2 2例患儿头颅MRI平扫检查图



A. 病例1患儿及其父母的SMC1A基因Sanger测序图,患儿携带SMC1A基因c.511C>T杂合变异,其父母均未携带该变异(箭头所示为SMC1A基因第511位碱基); B. 病例2患儿及其父母的SMC1A基因Sanger测序图,患儿携带SMC1A基因c.138\_139insA杂合变异,其父母均未携带该变异(箭头所示为SMC1A基因第138位碱基)

图3 2例患儿的基因检测结果

调节某些对正常发育至关重要基因的活性方面起着重要作用<sup>[3]</sup>。目前已知 *SMC1A* 基因变异可导致 CDLS2 以及 DEE 85 型, 其中错义变异或框内缺失变异均导致 CDLS2<sup>[4]</sup>, 而截短变异可导致 DEE85。除 CDLS2 及 DEE85, 部分 *SMC1A* 基因杂合错义变异的患儿临床表型轻且不典型<sup>[5]</sup>。

CDLS 是一种多系统发育障碍, 具有特征性的面部外观, 约 4%~23% 的病例患有癫痫发作, 但无具体的癫痫发作模式<sup>[6-7]</sup>, 男性或女性患者均有报道。而 DEE85 目前仅在女性患者中有报道, 这可能与其变异类型及致病机制不同有关。导致 CDLS 患者的 *SMC1A* 基因变异可能以显性负效应导致疾病的发生<sup>[8]</sup>, 而在携带 *SMC1A* 基因变异的 DEE85 女性患者中, *SMC1A* 基因的转录产物降低, 推测可能以功能丧失作用导致疾病的发生<sup>[2,9]</sup>, 男性患者的 *SMC1A* 功能丧失变异可能会导致胚胎死亡。

DEE85 的临床特征是发病对象为女性, 在婴儿期出现严重难治性癫痫发作、整体发育迟缓伴智力发育受损、言语障碍或缺失或小头畸形。发作类型以全面强直阵挛及局灶性常见; 发作具有丛集性特点, 且无热敏感特征<sup>[10]</sup>。部分患者可合并 CDLS 的部分临床表型, 如心脏房间隔缺损或室间隔缺损、一线眉、鼻梁塌、鼻孔前倾<sup>[11]</sup>。此外以女性为主要发病对象的丛集性癫痫及发育迟滞患者需除外为 *PCDH19* 基因变异可能, 其引起的癫痫具有热敏性, 且发育迟滞程度相对较轻<sup>[12]</sup>。目前国内外文献报道 DEE85 患者对多种抗癫痫药物治疗耐药, 包括传统的如丙戊酸、左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平、拉莫三嗪及新型的抗癫痫药, 如氯巴占、唑尼沙胺等<sup>[13-14]</sup>。

根据 ACMG 变异评级指南, 2 例患儿 *SMC1A* 基因变异评级均为致病性变异。病例 1(PVS1+PS2+PS4+PM2) 具体证据项如下: (1) 该变异为终止密码子提前出现, 导致蛋白功能丧失; (2) 经 Sanger 测序验证受检者的父母亲未见突变, 为新生变异 (PS2) (见图 3A); (3) 该变异出现在患病群体中的频率显著高于对照群体 (PS4); (4) 检索千人基因组、gnomAD 截至 2023 年 8 月, 数据库人群频率最小等位基因频率未见记录 (PM2)。病例 2 (PVS1+PS2+PM2) 具体证据项如下: (1) 该变异为终止密码子提前出现, 导致蛋白功能丧失; (2) 经 Sanger 测序验证受检者的父母亲未见突变, 为新生变异 (PS2) (见图 3B); (3) 检索千人基因组、gnomAD 截至 2023 年 8 月, 数据库人群频率最小等位基因频率未见记录 (PM2)。经家系分析, *SMC1A* 基因

变异所致 DEE85 呈 X 连锁显性遗传。

本研究 2 例患儿为婴儿期起病的女性, 主要临床表型为难治性癫痫、严重发育迟缓, 未发现其他系统发育畸形, 头颅 MRI 提示未发现中线脑缺陷, 符合 DEE85 型临床表型谱。WES 结果提示 *SMC1A* 基因存在杂合变异 c.511C>T (p.Arg171Ter)、c.138\_139insA (p.Phe471IlefsTer5), ACMG 评级均为致病性变异, 考虑为 DEE85 型的致病基因。本研究患儿在多种抗癫痫药物联合下脑电图呈现广泛或弥漫性慢波发放, 但仍有频繁惊厥发作, 伴严重发育迟缓, 预后较差。

本研究报道了 2 例 *SMC1A* 基因变异致 DEE85 患儿的临床特征与遗传学, 拓展了 *SMC1A* 基因的变异谱, 早期基因检测可明确诊断与判断预后, 为遗传咨询及产前诊断提供重要参考依据。

#### 参考文献:

- [1] MUSIO A, SELICORNI A, FOCARELLI M L, et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to *SMC1L1* mutations[J]. Nat Genet, 2006, 38(5):528-530.
- [2] JANSEN S, KLEEFSTRA T, WILLEMSSEN M H, et al. De novo loss-of-function mutations in X-linked *SMC1A* cause severe ID and therapy-resistant epilepsy in females: Expanding the phenotypic spectrum[J]. Clin Genet, 2016, 90(5):413-419.
- [3] HORSFIELD J A, PRINT C G, MONNICH M. Diverse developmental disorders from the one ring: Distinct molecular pathways underlie the cohesinopathies[J]. Front Genet, 2012, 3:171.
- [4] MANNINI L, MENGA S, TONELLI A, et al. *SMC1A* codon 496 mutations affect the cellular response to genotoxic treatments[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(1):224-228.
- [5] 倪燕, 丁一峰, 周渊峰, 等. *SMC1A* 基因变异相关疾病的表型及基因型特点[J]. 中华神经科杂志, 2023(3):298-304.
- [6] PAVLIDIS E, CANTALUPO G, BIANCHI S, et al. Epileptic features in Cornelia de Lange syndrome: Case report and literature review[J]. Brain Dev, 2014, 36(10):837-843.
- [7] KLINE A D, MOSS J F, SELICORNI A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement[J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(10):649-666.
- [8] MUSIO A. The multiple facets of the *SMC1A* gene[J]. Gene, 2020, 743:144612.
- [9] LEBRUN N, LEBON S, JEANNET P Y, et al. Early-onset encephalopathy with epilepsy associated with a novel splice site mutation in *SMC1A*[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(12):3076-3081.
- [10] 叶园珍, 段婧, 胡湛棋, 等. *SMC1A* 基因截短变异相关发育性癫痫性脑病 85 型患儿 4 例并文献复习[J]. 中华儿科杂志

(下转第 426 页)

- [30]SAGREDO E A, BLANCO A, SAGREDO A I, et al. ADAR1-mediated RNA-editing of 3' UTRs in breast cancer[J]. *Biol Res*, 2018, 51(1): 36.
- [31]SAGREDO E A, SAGREDO A I, BLANCO A, et al. ADAR1 Transcriptome editing promotes breast cancer progression through the regulation of cell cycle and DNA damage response[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(8): 118716.
- [32]KUNG C P, COTTRELL K A, RYU S, et al. Evaluating the therapeutic potential of ADAR1 inhibition for triple-negative breast cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(1): 189-202.
- [33]FRITZELL K, XU L D, OTROCKA M, et al. Sensitive ADAR editing reporter in cancer cells enables high-throughput screening of small molecule libraries[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(4): e22.
- [34]SONG I H, KIM Y A, HEO S H, et al. ADAR1 expression is associated with tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317734816.
- [35]MEHTA R I, TSYMBALYUK N, IVANOVA S, et al.  $\alpha$ -Endosulfine (ARPP-19e) expression in a rat model of stroke[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(10): 898-907.
- [36]KIM S, JUN K, KIM Y H, et al. Endosulfine alpha maintains spindle pole integrity by recruiting Aurora A during mitosis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1263.
- [37]CHEN Y Y, GE J Y, ZHU S Y, et al. Copy number amplification of ENSA promotes the progression of triple-negative breast cancer via cholesterol biosynthesis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 791.
- [38]LIU W, HAN J, SHI S, et al. TUFT1 promotes metastasis and chemoresistance in triple negative breast cancer through the TUFT1/Rab5/Rac1 pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 242.
- [39]LIU W, ZHANG L, JIN Z, et al. TUFT1 is expressed in breast cancer and involved in cancer cell proliferation and survival[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74962-74974.
- [40]WU G, ZHOU H, LI D, et al. LncRNA DANCER upregulation induced by TUFT1 promotes malignant progression in triple negative breast cancer via miR-874-3p-SOX2 axis[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2): 112331.
- [41]REID R J, DU X, SUNJEVARIC I, et al. A synthetic dosage lethal genetic interaction between CKS1B and PLK1 is conserved in yeast and human cancer cells[J]. *Genetics*, 2016, 204(2): 807-819.
- [42]JIA Y, TIAN Q, YANG K, et al. A pan-cancer analysis of clinical prognosis and immune infiltration of CKS1B in human tumors[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5862941.
- [43]BLACK J C, ZHANG H, KIM J, et al. Regulation of transient site-specific copy gain by microRNA[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(10): 4862-4871.
- [44]TAT J, LORIOT C, HENZE M, et al. CKS protein overexpression renders tumors susceptible to a chemotherapeutic strategy that protects normal tissues[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 114911-114923.

(责任编辑: 李 晓)

(上接第 420 页)

- 志, 2022(6):583-587.
- [11]OGUNI H, NISHIKAWA A, SATO Y, et al. A missense variant of SMC1A causes periodic pharmaco-resistant cluster seizures similar to PCDH19-related epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2019, 155:106149.
- [12]SAMANTA D. PCDH19-Related epilepsy syndrome: A comprehensive clinical review[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 105:3-9.
- [13]NAIK N A, SHAH A R. X linked Infantile Epileptic Encephalopathy due to SMC1A Truncating Mutation[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2021, 24(1):98-101.
- [14]FANG H, ZHANG X, XIAO B, et al. A de novo mutation in SMC1A gene identified in a Chinese infant with nonclassical Cornelia de Lange syndrome and drug-resistant epilepsy[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1):329-331.

(责任编辑: 李阳飞)