

SCN2A 重复变异伴 DGKD 变异致新生儿早发癫痫 1 例

张天浪 高波 程婷婷^{通信作者}

广州医科大学附属妇女儿童医疗中心新生儿科 广东 广州 510623

摘要：本研究报告了一例新生儿顽固性癫痫患儿，其基因检测揭示了 2q24.3 区域 SCN2A 基因的完整重复变异以及 DGKD 基因一处未曾报道的新生杂合突变 (c.522G>C)。患儿出生后反复出现发绀和强直阵挛性抽搐，对苯巴比妥和左乙拉西坦治疗效果不佳。结合 SCN2A 基因与钠通道功能异常的关联，改用钠通道阻滞剂奥卡西平治疗，患儿临床症状及脑电图均显著改善。本病例提示 SCN2A 基因重复变异与 DGKD 基因变异可能共同作用，导致新生儿癫痫，并强调了精准基因诊断在指导新生儿顽固性癫痫治疗中的重要价值。

关键词：新生儿 癫痫综合征；SCN2A 基因；DGKD 基因；奥卡西平

前言：

新生儿癫痫是新生儿期常见的神经系统急症，其病因复杂多样，包括围产期脑损伤、颅内感染、代谢紊乱及遗传因素等。随着基因测序技术的普及，越来越多的遗传学病因被揭示，其中，编码电压门控钠通道的基因突变是导致新生儿癫痫的重要原因之一。SCN2A 基因编码的 Nav1.2 是中枢神经系统主要的神经元钠通道之一，在动作电位的发起和传导中发挥核心作用^[1]。SCN2A 基因的致病性变异可导致广泛的临床表型谱，从相对良性的自限性新生儿-婴儿期癫痫，到严重的发育性和癫痫性脑病 (Developmental and Epileptic Encephalopathy, DEE)，如大田原综合征和 West 综合征^[2, 3]。同时，一些新发现的基因，如 DGKD 基因，也被认为与癫痫的发生有关。本研究报告了一例同时携带 SCN2A 基因新生重复变异和 DGKD 基因杂合变异的顽固性新生儿癫痫病例，并探讨了其临床特征、基因型指导下的精准治疗策略及其可能的协同致病机制。

1 病例资料

患儿，男，G5P4，胎龄 39+1 周，足月顺产，无窒息。出生后第二天哺乳时出现间歇性发绀，持续约 30 秒后自行缓解，后因再次发绀伴双上肢强直性握拳样抽搐入院，抽搐持续 30 秒至 1 分钟可自行缓解。入院查体生长发育适于胎龄，心肺腹无殊。血常规、血气、电解质、血培养、头颅 MRI 及血尿、脑脊液代谢筛查均未见明显异常。

入院后予苯巴比妥及左乙拉西坦抗癫痫治疗，患儿仍反复抽搐（每日 10-20 次，持续 30s-2min），发

作形式多样，调整药量无效。治疗期间脑电图均提示额区起源的频繁发作。基因检测发现：（1）SCN2A 基因存在 c.522G>C 新发杂合突变（临床意义不明）；（2）染色体 2q24.3 区域存在 0.70Mb 重复，包含完整 SCN2A 基因重复突变（图 1）。父母均未携带上述变异。

鉴于患儿癫痫对苯巴比妥和左乙拉西坦治疗反应不佳，且基因检测提示 SCN2A 基因存在重复变异（已知钠通道阻滞剂对 SCN2A 相关突变具有治疗潜力）^[2, 3]，临床决定调整治疗方案，加用奥卡西平（一种钠通道阻滞剂）抗癫痫治疗。加用奥卡西平后，患儿临床症状

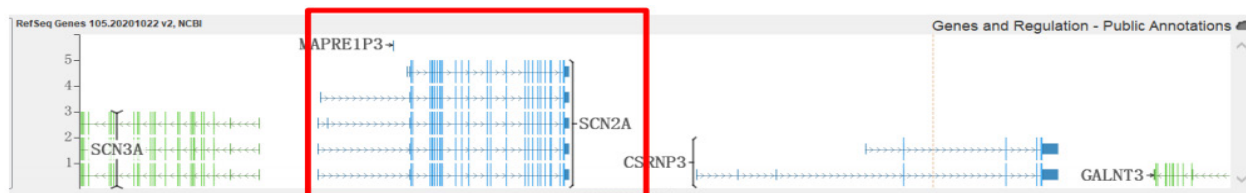


图 1 患儿 CNV 检测提示：A. 患儿 chr2:165946686-166627253 区域内 SCN2A 基因重复突变

显著改善，癫痫发作得到有效控制。复查脑电图显示，虽仍可见双侧额区、中央区及颞区散发尖波，但未再监测到痫性发作。

讨论：本例患儿的独特性在于同时携带 SCN2A 基因的完整重复变异和 DGKD 基因的新生杂合突变，其临床过程和治疗反应为我们理解这两种基因变异的致病性提供了重要线索。

2 SCN2A 基因变异及治疗

SCN2A 基因变异的临床表型谱极其宽泛，且突变类型与功能后果、临床严重程度及治疗反应之间存在一定的关联^[5,6]。功能获得性 (Gain-of-Function, GoF) 变异通常导致钠通道活性增加，引起神经元超兴奋，常表现为新生儿期或早期婴儿期发病的 DEE，且对钠通道阻滞剂 (Sodium Channel Blockers, SCBs) 如苯妥英、卡马西平或奥卡西平反应良好^[7]。相反，功能丧失性 (Loss-of-Function, LoF) 变异则多见于晚发性癫痫或伴有自闭症 / 智力障碍的患者，使用 SCBs 可能无效甚至加重病情^[1,8]。

本例患儿为 SCN2A 基因的完整重复，这可能导致 Nav1.2 蛋白的过量表达，从而产生类似于 GoF 的效应，这解释了患儿为何在新生儿期表现出严重的、难以控制的癫痫发作^[9]。临床上，患儿对传统抗癫痫药苯巴比妥和左乙拉西坦反应不佳，但加用奥卡西平后癫痫得到完全控制，这一显著的治疗反应为 SCN2A 重复变异的 GoF 致病机制提供了有力的临床证据。尽管有文献认为整段基因重复可能与较轻微的表型相关，但本例提示，至少在新生儿期，这种变异同样可以导致严重的临床表现。

结 论：

本病例报告了一例由 SCN2A 基因 denovo 重复变异和 DGKD 基因 denovo 杂合变异共同导致的新生儿顽固性癫痫。患儿对钠通道阻滞剂奥卡西平的良好治疗反应，为 SCN2A 重复变异的致病性及其功能获得性机制提供了重要的临床证据，并凸显了基因型指导下精准治疗的价值。尽管两个变异目前均被评级为临床意义不明变异，但该病例的成功治疗经验为重新评估其临床意义提供了依据。此案例强调了对病因不明的新生儿顽固性

3 DGKD 基因变异的潜在作用

DGKD 基因编码的二酰甘油激酶 κ 在神经细胞信号传导中发挥作用，其功能异常与癫痫有关。动物模型研究表明，Dgkd 基因敲除可导致小鼠出现异常癫痫放电。在人类中，DGKD 基因的缺失、重复或序列破坏均有与癫痫相关的报道^[11]。本例中发现的 DGKD c. 522G>C (p. P174P) 是一个新发的同义突变。虽然同义突变通常不改变蛋白质的氨基酸序列，但越来越多的研究表明，它们可能通过影响 mRNA 的剪接、稳定性或翻译效率而具有致病性^[12]。考虑到 DGKD 在神经信号通路中的作用，包括通过二酰甘油 - 蛋白激酶 C 通路可能对钠通道功能进行调控，此变异作为癫痫表型的修饰因子或与 SCN2A 重复变异存在协同致病效应的可能性不应被忽视^[13]。然而，由于该变异为临床意义不明突变，且缺乏功能研究证据，其确切的临床意义仍需进一步阐明。

4 SCN2A 与 DGKD 的协同致病可能性

本病例中两种新发基因变异的共存，提示了一个复杂的遗传致病模型。SCN2A 的重复变异可能是导致癫痫发生的主要驱动因素，而 DGKD 的变异可能作为“第二打击”，通过影响神经元信号转导或膜稳定性，降低了癫痫发作的阈值，或加重了疾病的严重程度^[14]。这种双基因或寡基因致病模型在遗传性癫痫中并不少见^[15]。例如，在小鼠模型中，Scn2a 突变与 Cacna1g (编码钙通道) 的表达水平改变共同影响癫痫的严重程度^[13]。本例为研究 SCN2A 与 DGKD 之间的潜在功能联系提供了宝贵的临床案例。

癫痫进行包括 CNV 在内的全面基因组分析的必要性。

未来的研究应致力于通过功能实验阐明 SCN2A 重复变异和 DGKD 变异的具体致病机制及其潜在的协同作用，以期为这类复杂遗传背景的癫痫患儿提供更精准的诊断和更优化的个体化治疗方案。

参考文献：

[1]Wolff M, Brunklaus A, Zuberi S M. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond[J].

- Epilepsia, 2019,60 Suppl 3:S59–S67.DOI: 10.1111/epi.14935
- [2]Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, et al. Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy[J]. Hum Genome Var, 2018,5:20.DOI: 10.1038/s41439-018-0019-5
- [3]Liang J S, Lin L J, Yang M T, et al. The therapeutic implication of a novel SCN2A mutation associated early-onset epileptic encephalopathy with Rett-like features[J]. Brain Dev, 2017,39(10):877–881.DOI: 10.1016/j.braindev.2017.06.003
- [4]Zhao T, Chen F, Wang L, et al. SCN2A gene mutations with epilepsy: single center experience[J]. Ital J Pediatr, 2025,51(1):170.DOI: 10.1186/s13052-025-02009-4
- [5]Matalon D, Goldberg E, Medne L, et al. Confirming an expanded spectrum of SCN2A mutations: a case series[J]. Epileptic Disord, 2014,16(1):13–18.DOI: 10.1684/epd.2014.0641
- [6]Vecchi M, Cassina M, Casarin A, et al. Infantile epilepsy associated with mosaic 2q24 duplication including SCN2A and SCN3A[J]. Seizure, 2011,20(10):813–816. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.07.008
- [7]Zeng Q, Zhang Y H, Yang X L, et al. [Phenotype study of SCN2A gene related epilepsy][J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2018,56(7):518–523.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.07.009
- [8]Wolff M, Johannesen K M, Hedrich U, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders[J]. Brain, 2017,140(5):1316–1336.DOI: 10.1093/brain/awx054
- [9]Thuresson A C, Van Buggenhout G, Sheth F, et al. Whole gene duplication of SCN2A and SCN3A is associated with neonatal seizures and a normal intellectual development[J]. Clin Genet, 2017,91(1):106–110.DOI: 10.1111/cge.12797
- [10]Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Genotype phenotype associations across the voltage-gated sodium channel family[J]. J Med Genet, 2014,51(10):650–658.DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102608
- [11]Jiang L Q, de Castro B T, Massart J, et al. Diacylglycerol kinase- δ regulates AMPK signaling, lipid metabolism, and skeletal muscle energetics[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016,310(1):E51–E60.DOI: 10.1152/ajpendo.00209.2015
- [12]Leach N T, Sun Y, Michaud S, et al. Disruption of diacylglycerol kinase delta (DGKD) associated with seizures in humans and mice[J]. Am J Hum Genet, 2007,80(4):792–799.DOI: 10.1086/513019
- [13]Calhoun J D, Hawkins N A, Zachwieja N J, et al. Cacna1g is a genetic modifier of epilepsy caused by mutation of voltage-gated sodium channel Scn2a[J]. Epilepsia, 2016,57(6):e103–e107.DOI: 10.1111/epi.13390
- [14]You J S, Lincoln H C, Kim C R, et al. The role of diacylglycerol kinase ζ and phosphatidic acid in the mechanical activation of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling and skeletal muscle hypertrophy[J]. J Biol Chem, 2014,289(3):1551–1563.DOI: 10.1074/jbc.M113.531392
- [15]Nieto-Barcelo J J, Gonzalez M N, Gonzalo A I, et al. Variant in CACNA1G as a Possible Genetic Modifier of Neonatal Epilepsy in an Infant with a De Novo SCN2A Mutation[J]. J Pediatr Genet, 2023,12(2):159–162.DOI: 10.1055/s-0041-1723958

基金项目：广州市卫生健康委员会基础研究计划（2023A04J1880）

作者贡献声明：张天浪：起草文章，获取研究经费，对文章的知识性内容作批评性审阅；高波：对文章的知识性内容作批评性审阅；程婷婷：对文章的知识性内容作批评性审阅，统计分析，指导，支持性贡献。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突