

· 论 著 ·

拉考沙胺治疗发作性运动诱发性运动障碍
临床观察[☆]张歆博* 潘远航* 陈泽* 王则直* 曲书毅* 谢驾[△] 刘永红^{*◎}

【摘要】目的 评估拉考沙胺(lacosamide, LCM)治疗发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)的有效性和安全性。方法 以“发作性运动诱发性运动障碍”、“PKD”为关键词在西京医院神经内科脑电监测中心进行检索,检索时间为2018年11月至2022年9月,共计25例患者符合PKD诊断标准,排除20例使用其他治疗方案的患者,最终纳入使用LCM治疗的5例患者,对5例患者的临床资料、基因检测结果、治疗及随访情况进行回顾性分析。结果 5例患者来自4个家系,男3例,女2例,起病年龄4~17岁,发作均出现于突然运动或有运动想法之后,其中4例患者为双侧症状,1例为单侧肢体症状及面部症状,发作频率5~15次/d,每次持续3~20 s。4例PRRT2基因(+),LCM初始剂量为25~50 mg/d,3 d加量至维持剂量为100~200 mg/d(2.5~3.1 mg/kg);1例PRRT2基因(-),LCM初始剂量为100 mg/d,当天服药即控制症状,目前维持剂量为100 mg/d(1.2 mg/kg)。4例(4/5)患者服药后无发作,1例(1/5)患者(PRRT2基因突变阳性)偶有“发作预感”(每2~3个月1次),所有患者服用LCM期间未出现不良反应。结论 LCM治疗PKD可以快速加量,1~3 d可控制症状,未见不良反应。PRRT2基因(-)的PKD患者可能需要小剂量LCM即可控制症状。

【关键词】发作性运动诱发性运动障碍 PKD 运动障碍 PRRT2 基因型 拉考沙胺 LCM

【中图分类号】R741

【文献标识码】A

Clinical observation of lacosamide in the treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. ZHANG Xinbo, PAN Yuanhang, CHEN Ze, WANG Zezhi, QU Shuyi, XIE Yuan, LIU Yonghong. Department of Neurology, Xijing Hospital, the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032. Tel: 029-84771377.

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of lacosamide (LCM) in the treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) patients. Methods A total of 25 patients with PKD were identified by searching with the keywords "paroxysmal kinesigenic dyskinesia" and "PKD" from November 2018 to September 2022 in the Electroencephalogram Monitoring Center, Department of Neurology, Xijing Hospital. Five patients treated with LCM were finally enrolled after twenty patients were excluded due to use of other treatment options. The clinical features, results of genetic testing, treatment regimens and prognosis of 5 patients were summarized and analyzed. Results There were 5 patients (3 males, 2 females) in 4 families with an age of onset ranging from 4 to 17 years old. Four patients had bilateral symptoms and one patient had unilateral limb symptoms and facial symptoms from five to fifteen times per day, and duration of attacks was lasting 3~20 seconds. The initial dose of LCM was 25~50 mg/d in 4 patients with PRRT2 variant, and the maintenance dose was 100~200 mg/d (2.5~3.1 mg/kg) in 3 days. The initial dose of LCM was 100 mg/d in the other patient without PRRT2 variant, and the maintenance dose was 100 mg/d (1.2 mg/kg). Four patients (4/5) achieved complete

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.04.002

[☆] 国家重点研发计划(编号:2022YFC2503806);航空医学重大课题(编号:2019ZTB03, 2020JSTS21);陕西省重点研发计划(编号:2023-YBSF-199)

* 空军军医大学西京医院神经内科(西安 710032)

[△] 华阴市人民医院神经内科

[◎] 通信作者(E-mail: liuyhong@fmmu.edu.cn)

remission after taking LCM, and one patient (1/5) with *PRRT2* variant occasionally had aura (once /2–3 months). No adverse events were reported during LCM administration. **Conclusion** LCM can be used to treat PKD, and the symptoms can be controlled in 1–3 days without adverse events. PKD patients without *PRRT2* variant may require a low dose of LCM to control symptoms.

【Key words】 Paroxysmal kinesigenic dyskinesia PKD Dyskinesia *PRRT2* Genotype Lacosamide LCM

发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)是发作性运动障碍中最常见的一种类型,发病率约为1/150 000^[1]。目前认为, PKD为常染色体显性遗传疾病,通常与富含脯氨酸的跨膜蛋白2(proline-rich transmembrane protein 2, *PRRT2*)、跨膜蛋白151A(transmembrane protein 151A, *TMEM151A*)基因突变有关,少部分为常染色体隐性遗传^[2–3]。频繁的症状发作常导致患者活动不便及情绪焦虑,不良的心理状态又会加重PKD的发作频率。因此,选择安全、快速有效的药物至关重要。当前用于治疗PKD的药物有卡马西平、奥卡西平等电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)失活剂,这些药物可改善PKD患者临床症状,但加量至目标剂量所需时间长,发生过敏的风险相对较高,且对*PRRT2*基因(-)的患者疗效欠佳。拉考沙胺(lacosamide, LCM)是新上市的第三代抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs),具有过敏反应较少、可快速加量至有效剂量等优点。查阅文献,国外仅有个案报道发现LCM

在PKD治疗中表现出良好的疗效和安全性^[4],国内尚无相关研究。因此,本研究对入组患者的临床资料及随访情况进行总结分析,旨在评估LCM治疗PKD的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2018年11月至2022年9月间在西京医院神经内科脑电监测中心确诊的PKD患者。纳入标准:①符合PKD诊断标准^[5];②使用LCM治疗PKD的患者;③患者知情同意。排除标准:①LCM治疗期间漏服药物者;②失访者。

1.2 资料收集 本研究为回顾性观察研究,随访时间为LCM治疗开始,至2022年9月最后一次随访。随访方式为面诊或网络问诊。资料收集内容包括一般资料、家族史(图1)、过敏史、既往诊治情况、电生理检查结果、二代全外显子基因测序、LCM治疗方案、预后(表1)等。

2 结果

2.1 一般资料 共入组5例使用LCM治疗PKD的患

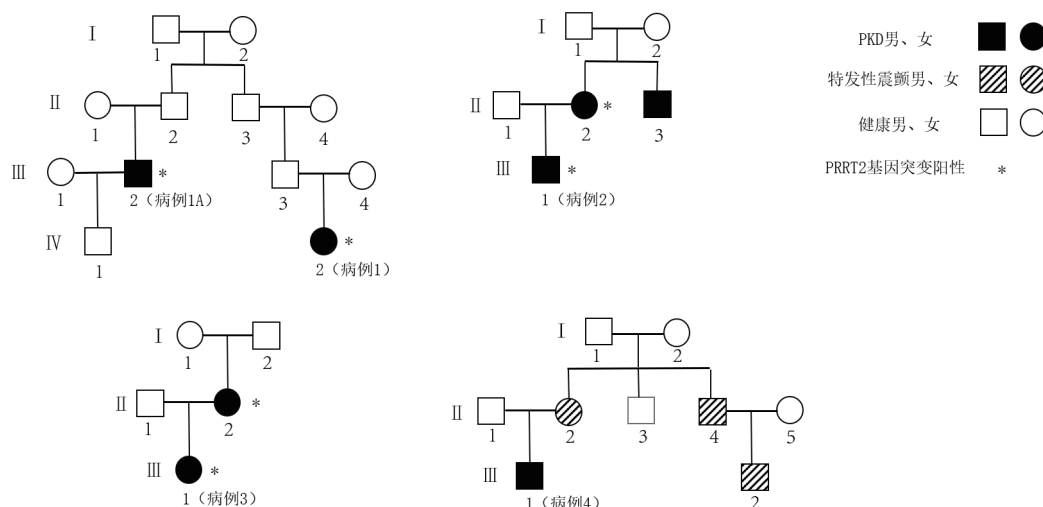


图1 5例患者患病及*PRRT2*基因突变情况家系图

表 1 5例患者临床资料及拉考沙胺治疗情况

病例	发病年龄(岁)	性别	基因检测(+)	发作症状	持续时间(s)	发作频率(次/日)	家族史	服药史
1	4	女	PRRT2	四肢扭动	10~20	10~15	堂叔	复合维生素
1A ¹⁾	17	男	PRRT2	四肢扭动	10~20	10~15	病例1	-
2	9	男	PRRT2	双下肢僵硬感	3~5	5~6	母亲 ²⁾ 、舅舅	OXC、TPM
3	15	女	PRRT2	双下肢紧绷感、上肢扭动	5~10	8~9	母亲 ²⁾	VPA、OXC
4	15	男	PRDM8、MCCC2	左侧肢体、口角抽搐	5~8	7~8	/	VPA

病例	治疗后次/日	过敏史	LCM初始剂量,维持剂量(mg/d)	LCM维持剂量(mg/kg)	治疗效果	随访时间(月)	不良反应
1	10~15	-	25,100	3.1	无发作	2.5	无
1A ¹⁾	-	-	50,150	2.5	无发作	2.5	无
2	2~3	OXC	50,150	2.5	无发作	2	无
3	3~5	-	50,200	3.1	预感发作(每2~3月1次)	12	无
4	7~8	-	100,100 ³⁾	1.2	无发作	6	无

注:VPA:丙戊酸钠,OXC:奥卡西平,TPM:托吡酯,LCM:拉考沙胺。1)病例1A为病例1堂叔(父亲的堂弟);2)所示患者PRRT2基因突变阳性;3)该患者目标维持剂量为150 mg/d,自行减药至100 mg/d亦无发作。

者,男3例,女2例,起病年龄4~17岁。4例患者24 h视频脑电图均表现为正常背景脑电图,发作间期未见癫痫样放电,给予“突然起立”命令诱发试验,诱发出的发作症状与平时相同,发作期未见癫痫性放电。

病例1,女,4岁,32 kg。患者于突然运动后出现发作性肢体扭动,表现为手足不自主扭动,每次持续数十秒,发作期间意识清楚,起初数次发作时伴有大叫,之后仅有四肢扭动症状。至当地医院诊断“多动症”给予复合维生素治疗,上述症状仍发作7~15次/d,近年来每次发作前均有“即将发作”的预感。家属诉患者堂叔(病例1A)既往有相同症状,17岁起病,当地医院诊断为“癫痫”(具体不详),治疗后症状无改善,自行停药。

病例2,男,9岁,55 kg。患者于静坐起立后出现双下肢僵硬感、无法抬起,每次持续约3~5 s,此后上述症状发作逐渐增多至5~6次/d,患者诉发作前有“即将发作”的预感,发作期意识清楚,当地医院诊断为“癫痫”,给予“奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)”,服药后出现药疹后更换为“托吡酯(Topiramate, TPM)”,双下肢发作性僵硬感仍有2~3次/d,且出现记忆力下降。患者母亲诉13岁时出现类似症状,程度较轻未诊治,患者舅舅亦有类似症状(未测基因)。

病例3,女,15岁,65 kg。患者15岁于突然运动或有运动想法后出现双下肢发作性紧绷感,有时伴有“过电感、发痒”,持续约5~10 s,发作频率逐渐增多至8~9次/d,当地医院拟诊“癫痫”,给予“丙戊酸钠”,因效果不佳更换为“OXC”,上述症状仍有发作,且诉服药后有头晕。患者母亲诉15岁后有相似症状。

病例4,男,15岁,83 kg。患者于突然做动作后出现左侧肢体及口角发作性抽搐,每次持续5~8 s,当时未重视,此后上述发作逐渐增多至3~5次/日。当地医院诊断为“癫痫”,给予“丙戊酸钠”,服用2个月症状无缓解后自行停药。此后上述症状每日发作7~8次,过马路时发作频繁,持续时间同前。患者诉母亲、舅舅、表弟(舅舅的孩子)有“特发性震颤”病史。

2.2 治疗结果与随访 病例1患者拒绝接受卡马西平(Carbamazepine, CBZ)、TPM等可能带来的不良反应,希望快速改善症状,选择LCM治疗,第4天加量至早、中、晚分别25 mg、25 mg、50 mg。病例1A按药物说明自行服药,第2天至目标剂量“50 mg,每天3次”。病例2患者对OXC过敏,既往口服TPM出现记忆力下降,患者选择LCM治疗,第3天加量至“50 mg,每天3次”。病例3患者既往口服OXC效果不佳,且有头晕不良反应,患者要求快速

改善症状,选择LCM治疗,第3天加量至“50 mg,每天3次”。病例4患者诉就诊时发作频繁,要求快速改善症状,因此选择LCM治疗,第2天加量至“50 mg,每天3次”。5例患者随访2~12个月,病例3诉2~3个月出现1次“发作预感”,可能与熬夜有关,其余患者服药至今均无发作。随访期间查肝功能、肾功能、离子五项、血常规及心电图均正常。

3 讨论

PKD是一种并不少见的运动障碍性疾病,发作症状学具有发作性、症状相对刻板性、反复发作、发作全程意识清楚等特点,与癫痫^[6]的发作症状学有许多相似之处,并且ASM_s治疗有一定效果,使得PKD极易被误诊为癫痫^[7]。本研究中3例患者曾被误诊为癫痫,口服丙戊酸钠、OXC、TPM等均有一定效果,误导临床医生不再考虑疾病诊断是否准确,甚至加用其他ASM_s。本研究病例在脑电监测期间,均给予患者“突然起立”命令诱发试验,监测到惯常发作,结合发作期脑电图,确定为非癫痫发作。因此,准确诊断对于决定患者的治疗方案及剂量具有重要意义。笔者建议,对于频繁发作的患者,长程视频脑电图监测期间给予相应的诱发试验,对明确发作性症状的性质具有重要意义。需要注意的是,诱发期间医护人员务必在患者周围给予必要的保护,以防意外。

PKD存在多种发病机制,与PRRT2基因是否突变有关^[8]。PRRT2基因在大脑皮层和基底节区高表达,被认为是一种脑网络稳定基因,其主要功能有:①与突触前膜Ca²⁺感受器Syt1/2相互作用,影响突触囊泡释放;②调节位于轴突起始段的电压门控Na⁺通道功能;③影响谷氨酸和γ-氨基丁酸受体的表达水平,使神经元过度兴奋。其功能丧失会导致兴奋性突触短期可塑性动力学发生变化,使机体对外部触发的阵发性事件更为敏感^[9]。近期研究结果显示,PRRT2基因突变会导致小脑颗粒细胞Na⁺通道活性增强,造成浦肯野细胞异常放电,进而导致小脑功能紊乱和发作性运动障碍^[10]。PRRT2基因

(-)的PKD发病机制尚不清楚。神经功能影像学研究发现,相对PRRT2基因(-)患者而言,阳性突变患者表现出内侧背核和前额叶皮层间功能连接减少,而结构连接无改变^[11]。2013年,国内一项横断面临床队列研究提示,98%的PKD患者口服小剂量CBZ(50~100 mg/晚)可以完全控制发作(临床发作消失,无论是否存在预感发作),疗效不佳的患者大部分为PRRT2基因(-)^[12]。以上提示,PRRT2基因(-)的PKD发病机制与阳性突变者不同。值得注意的是,病例4患者报告了家族内3名亲属有“震颤”病史。查阅文献,2004年,BRUNO等^[13]报告散发性PKD患者(3/28)亲属中有的诊断为特发性震颤;2015年,HUANG等^[14]报告在PRRT2基因(-)的PKD患者中,4例(4/57)患者合并有特发性震颤,但均未提及此类患者是否存在其他基因突变。检索文献,亦未见PRDM8/MCCC2基因突变与特发性震颤相关报告。因此,部分PRRT2基因(-)的PKD可能存在与特发性震颤相关的其他致病基因。

PRRT2基因(+)的PKD患者一线治疗药物为CBZ或OXC^[15],而中国人是HLA-B1502等位基因阳性的易感人群,是使用钠通道相关的ASM_s发生严重过敏反应的高危人群。第三代ASM_s中LCM的作用机制与CBZ相似,且不易发生过敏反应,是治疗PKD的理论依据。此外,与CBZ等不同的是,LCM可以通过调节CRMP2和磷酸化CRMP2的表达,减少海马神经元的丢失,并抑制CRMP2介导的轴突生长,从而在预防苔藓纤维发芽和神经元异常放电中发挥作用^[16-17],以上是否是LCM治疗PRRT2基因(-)PKD有效的机制尚不能确定。本研究中4例PRRT2基因(+)患者LCM起始剂量为25~50 mg/d,维持剂量为2.5~3.1 mg/kg时即无PKD发作,提示小剂量LCM治疗PRRT2基因(+)的PKD同样安全有效。LCM治疗PKD的作用靶点还需进一步研究。

既往发现,PRRT2基因(-)的患者使用100~200 mg/d的CBZ,症状不易控制^[15]。本研究中病例4患者PRRT2基因(-)、PRDM8基因(+),MCCC2基因(+),该患者LCM目标维持剂量为“50 mg,每天3次”,

随访期间自行减药至“50 mg, 每天2次”(1.2 mg/kg)亦无临床发作。2020年, 日本一项小样本研究发现, 1.0~2.1 mg/kg的LCM在治疗对CBZ过敏、*PRRT2*基因(-)的PKD患者中表现出良好的安全性和有效性^[4]。因此, *PRRT2*基因(-)患者可能需要更小剂量的LCM即可控制症状。

原发性PKD具有自愈倾向, 约1/3患者30岁后发作逐渐减轻至完全缓解。与既往研究一致, 本研究中病例2的母亲、舅舅, 病例3的母亲, 共计3例因症状较轻未诊治, 均于30岁左右后发作消失。本研究提示, LCM治疗PKD可以快速加量、有效性且耐受性良好, *PRRT2*基因(-)患者需要更小剂量的LCM即可控制症状。未来还需要进一步探索PKD的发病机制以及LCM治疗PKD的机制。

参 考 文 献

- [1] CAO L, HUANG X, WANG N, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: an expert consensus in China[J]. Translational Neurodegeneration, 2021, 10(1): 7.
- [2] 李宏福, 吴志英. TMEM151A 基因突变导致发作性运动诱发性运动障碍[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(3): 237.
- [3] 刘晓黎, 詹飞霞, 黄啸君, 等. 携带 *PRRT2* 基因 c.649 dupC 突变的发作性运动诱发性运动障碍临床表型总结[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(4): 206-212.
- [4] FURUKAWA G, NEGISHI Y, TAKEUCHI T, et al. Lacosamide for children with paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. Brain and Development, 2020, 42(8): 617-620.
- [5] HUANG XJ, WANG SG, GUO XN, et al. The Phenotypic and Genetic Spectrum of Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia in China[J]. Movement Disord, 2020, 35: 1428-1437.
- [6] 杨钊, 贾文霄, 罕迦尔别克·库锐, 等. 基于体素的MRI阴性成人颞叶癫痫灰质结构研究[J]. 影像诊断与介入放射学, 2021, 30(5): 330-336.
- [7] TIAN W T, HUANG X J, LIU X L, et al. Depression, anxiety, and quality of life in paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(17): 2088-2094.
- [8] LIU W, XIAO Y, ZHENG T, et al. Neural Mechanisms of Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia: Insights from Neuroimaging[J]. J Neuroimaging, 2021, 31(2): 272-276.
- [9] 刘鹏鹏, 刘亚青, 令调文, 等. *PRRT2* 基因突变致病机制与相关疾病的研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(6): 361-364.
- [10] TAN G H, LIU Y Y, WANG L, et al. *PRRT2* deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum[J]. Cell Res, 2018, 28(1): 90-110.
- [11] LONG Z, XU Q, MIAO H H, et al. Thalamocortical dysconnectivity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Combining functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging[J]. Mov Disord, 2017, 32(4): 592-600.
- [12] JIN D, YOON W T, SUH B C, et al. Exacerbation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia in remission state caused by secondary hypoparathyroidism with hypocalcemia after thyroidectomy: evidence for ion channelopathy[J]. Brain Dev, 2012, 34(10): 840-843.
- [13] BRUNO M K, HALLETT M, GWINN-HARDY K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria[J]. Neurology, 2004, 63(12): 2280-2287.
- [14] HUANG X, WANG T, WANG J, et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. Neurology, 2015, 85(18): 1546-1553.
- [15] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组与中国医师协会神经内科医师分会神经遗传学组. 中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(1): 9-14.
- [16] WANG X, YU Y, MA R, et al. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 and inhibits mossy fiber sprouting after kainic acid-induced status epilepticus[J]. Neuroreport, 2018, 29(16): 1384-1390.
- [17] GHOSH S, JEHI L E. New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist[J]. Cleve Clin J Med, 2014, 81(8): 490-498.

(收稿日期: 2023-01-06)

(责任编辑: 甘章平)