

1 例母源性 *ATP1A3* 基因变异所致 CAPOS 综合征临床特征报告*

高云¹ 李凤娇² 罗容³ 谌国会¹ 李丹阳¹ 王大勇¹ 王秋菊¹

[摘要] CAPOS 综合征是由 *ATP1A3* 基因引起的常染色体显性遗传的神经系统疾病,现报告 1 例母源性 *ATP1A3* 基因变异所致 CAPOS 综合征的病例,本例患儿及其母亲均表现为发热后诱发,双耳重度以上的神经性耳聋、共济失调、腱反射消失、视力下降,母亲高足弓。经全外显子测序及线粒体基因检测证实为 *ATP1A3*c. 2452G>A(Glu818Lys)杂合变异致病。本文通过阐述病例的临床特点、诊疗经过及其与基因型的相关性,提高临床医师对 CAPOS 综合征的认识。

[关键词] CAPOS 综合征; *ATP1A3* 基因; 共济失调; 视神经萎缩; 感音神经性聋

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.012

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** D

Clinical features of CAPOS syndrome caused by maternal *ATP1A3* gene variation: a case report

GAO Yun¹ LI Fengjiao² LUO Rong³ CHEN Guohui¹ LI Danyang¹
WANG Dayong¹ WANG Qiuju¹

(¹Department of Audiology and Vestibular Medicine, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Beijing, 100048, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second People's Hospital of Jiaozuo City, the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University; ³Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sichuan Tianfu New Area People's Hospital)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

Abstract CAPOS syndrome is an autosomal dominant neurological disorder caused by mutations in the *ATP1A3* gene. Initial symptoms, often fever-induced, include recurrent acute ataxic encephalopathy in childhood, featuring cerebellar ataxia, optic atrophy, areflexia, sensorineural hearing loss, and in some cases, pes cavus. This report details a case of CAPOS syndrome resulting from a maternal *ATP1A3* gene mutation. Both the child and her mother exhibited symptoms post-febrile induction, including severe sensorineural hearing loss in both ears, ataxia, areflexia, and decreased vision. Additionally, the patient's mother presented with pes cavus. Genetic testing revealed a c. 2452G>A(Glu818Lys) heterozygous mutation in the *ATP1A3* gene in the patient. This article aims to enhance clinicians' understanding of CAPOS syndrome, emphasizing the case's clinical characteristics, diagnostic process, treatment, and its correlation with genotypic findings.

Key words CAPOS syndrome; *ATP1A3* gene; cerebellar ataxia; optic atrophy; sensorineural hearing loss

1 病例报告

患儿,女,4岁4个月,主因“发热后步态不稳2年余、双耳听力下降1个月余”于2023年8月9日入住解放军总医院第一医学中心耳鼻咽喉头颈

外科。患儿于20个月时出现发热,竖颈不稳、不愿独站,双下肢运动能力退步,自主语言较前减少,发音模糊。体检可见双眼凝视眼震,双侧眼位异常,向内上斜视,山东省立医院诊断为“脑干脑炎”并住院治疗1个月,康复训练3个月后恢复独立行走。患儿2岁8个月因腹泻后再次出现行走不稳,无发热,1周后步态恢复。3岁诊断右眼弱视佩戴眼镜。4岁因发热、咳嗽咳痰后,出现嗜睡,颈软无法直立,站立不稳,无法独坐行走,眼球偏斜,全露白,2d后发现患儿双耳听力下降,语速变慢,说话少,于当地医院予以抗病毒、抗感染、营养神经,人免疫球蛋白、激素等治疗1个月,患儿可竖头,能独坐,

*基金项目:国家自然科学基金优秀青年基金项目(No: 82222016);国家自然科学基金面上项目(No: 82171130、82271189、82271171)

¹解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科学科国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(北京, 100048)

²河南省焦作市第二人民医院河南理工大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科

³四川天府新区人民医院耳鼻咽喉头颈外科
通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

引用本文:高云,李凤娇,罗容,等. 1 例母源性 *ATP1A3* 基因变异所致 CAPOS 综合征临床特征报告[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(1): 73-76. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.012.

能扶站,不能独走,言语缓慢,双耳听力下降。患儿为足月顺产,新生儿听力筛查双耳通过,生长发育正常,3个月可抬头,7个月会坐,9个月会爬,13个月会走,会喊“父母”,语言表达丰富,口齿清晰。父母非近亲结婚,母亲孕期否认耳毒性药物和放射性物质接触史。

入院后体检:双侧瞳孔等大、等圆,对光反射灵敏,双侧眼球同轴;双耳鼓膜完整,标志清楚;音叉检查 C₂₅₆:WT;双耳未引出;RT:双耳未引出。颈软,双侧巴氏征阴性,脑膜刺激征阴性。心肺腹体检无明显异常。四肢肌力体检不配合,双侧膝腱、双侧跟腱反射未引出,指鼻试验缓慢不稳,跟-膝-胫试验双侧举腿触膝辨距不良,快复动作、轮替试验不配合;反击征左侧阴性,右侧阴性,闭目难立征试验睁眼尚可,闭眼不稳,向左侧倾倒;串联步态不能完成,行走时向两左右侧弯斜走,无法直线行走,步态不稳,向前穿梭感,无自主运动,自行行走时颈部前倾,宽大步态,双手无明显连带动作,双侧正常连动。四肢痛温觉正常,触觉正常;运动觉、位置觉、音叉振动觉正常;形态觉、定位觉、两点辨别觉正常,未见明显高足弓表现。

血常规、病毒全项、心肌炎相关病原体、呼吸道感染核酸 5 项未见异常;乳酸较正常水平略升高,2.10 mmol/L(参考值 0.5~1.8);血氨正常;血尿遗传代谢病筛查:均未见明显异常。脑脊液检测:NSE 47.0 ng/ml;脑脊液常规:无色清晰,有核细

胞计数 $1 \times 10^6/L$,单个核细胞(个) $1 \times 10^6/L$;生化(脑脊液):葡萄糖 4.08 mmol/L ↑,氯 125.0 mmol/L,蛋白定量 0.16 g/L;墨汁染色、抗酸染色、脑脊液培养大致正常;抗酸杆菌、新型隐球菌、细菌培养均阴性。2023 年 6 月 27 日颅脑 MR 平扫+增强:双侧侧脑室周围异常信号,考虑髓鞘终止带。2023 年 6 月 29 日血清中枢神经系统髓鞘抗体、神经节苷脂抗体、小脑炎抗体检测均阴性;视频脑电图正常范围。肌电图:双下肢周围神经未见明显异常。2023 年 7 月 4 日内听道 MR 平扫:未见明显异常;颞骨 CT 平扫未见异常。

听力相关检查:行为测听无法配合;畸变产物耳声发射:双耳各频率均引出有意义的 DPOAE。声导抗:左耳 A 型,右耳 As 型,双耳 500~4 000 Hz 同侧、对侧声反射均未引出。听觉脑干反应:96 dBnHL click,双耳 I、III、V 波均未引出,双侧可记录 CM 波,右侧明显(见图 1)。中潜伏期诱发电位(40 Hz AERP)1 000 Hz 右耳 80 dBnHL,左耳 100 dBnHL。ASSR:500~4 000 Hz:左耳 49、59、47、41 dBHL,右耳 59、74、57、51 dBHL。眼部检查:视力右 0.25(矫正 0.4),左 0.4(矫正 0.4);角膜映光位于瞳孔中央,双视盘色淡界清,眼底未见出血渗出。诊断为:双眼屈光不正;双眼弱视。基因全外显子及线粒体检查:ATP1A3 c.2452G>A(Glu818Lys)杂合变异致病。

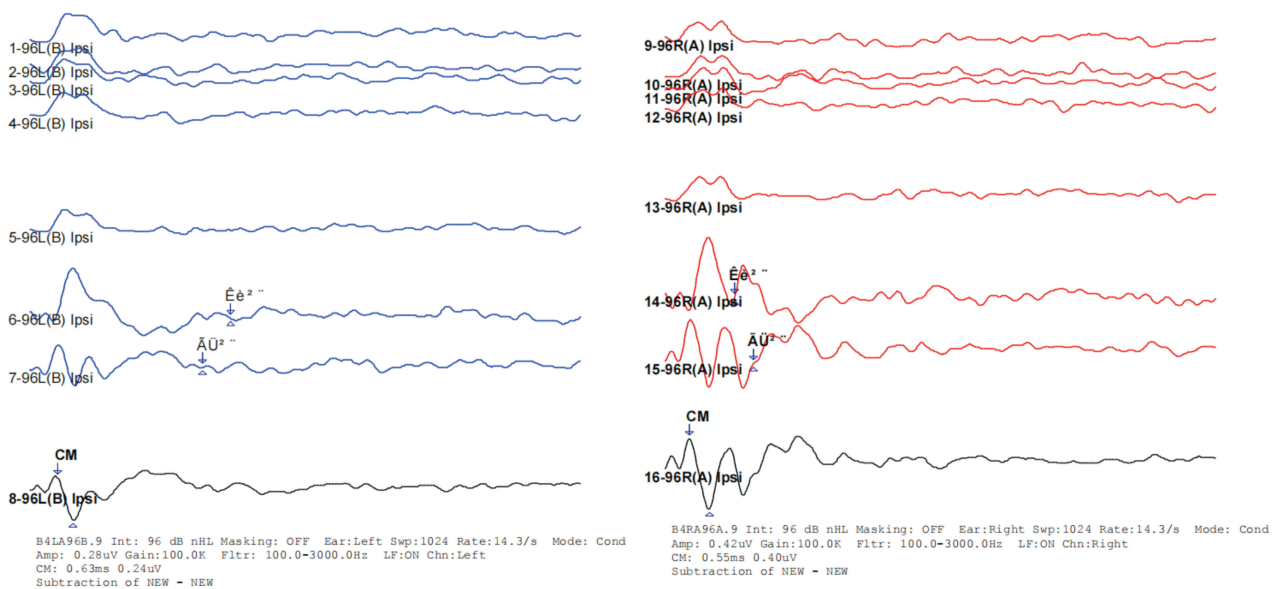


图 1 患儿听觉脑干反应原始波形及 CM 波形

病史、体征、体检结合实验室和基因学检测结果,患儿表现符合 CAPOS 综合征,经营养神经等对症支持治疗后,患儿听力较发病时稍好转,直线行走连续 2 步无歪斜。

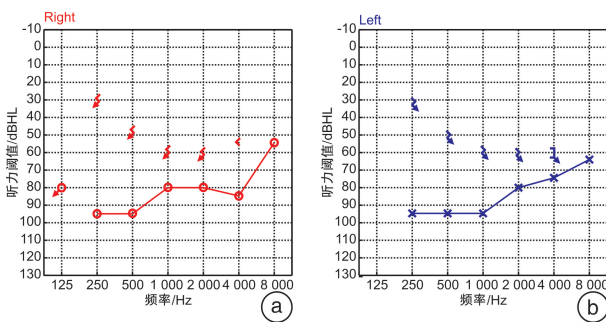
患者,女,31 岁,为上述患儿母亲,主因“双耳听力下降、言语障碍 27 年,眩晕 1 个月余”入院。患者于 4 岁时高热后双耳听力下降,能说个别字句,口齿不清,无法日常交流,四肢活动正常;11 岁

反复高热后行走不稳,曾就诊于当地医院行腰穿后诊断为“脑膜炎”,治疗后能独立行走,但步态宽大不稳,无法骑自行车、跳绳,双耳佩戴助听器仍听不清。1 个月前因劳累后发热、咽痛,行走不稳,眩晕,视物旋转,伴右侧头痛。父母及姐姐听力正常,祖父母老年听力下降。

体检:双耳鼓膜完整,标志清楚,未见鼓室积液;音叉检查 C_{256} :WT;双耳未引出;RT:双耳未引出。指鼻试验左侧缓慢,偏向鼻翼,右侧缓慢,偏向鼻翼;跟-膝-胫试验双侧举腿触膝辨距不良,向下滑时偏到胫骨外侧,快复动作、轮替试验:左侧笨拙,右侧笨拙;反击征左侧阴性,右侧阴性,闭目难立征试验睁眼不稳,闭眼不稳,向左侧倾倒;串联步态不能完成,直线行走 4 步、6 步;颈部前倾,宽大步态,双手无明显连带动作。双侧膝腱、双侧跟腱反射未引出。患者显示为高足弓表现。

颅脑 MRI:①双侧蜗神经、前庭下神经未见明确显示,考虑先天发育所致;②右侧听神经走行区可见血管袢。

纯音测听:如图 2 所示,125~8 000 Hz:右耳 RAC/-95-95-95-80-65-55 dBHL(PTA84 dBHL);左耳 LAC/-85-100-95-80-75-65 dBHL(PTA 88 dBHL)。声导抗:双耳 A 型,声反射双侧未引出。双耳言语识别率 0。畸变产物耳声发射:左耳 6、8 kHz 引出,余频率未引出,右耳 0.75~8.00 kHz 引出。ABR 未引出。中潜伏期诱发电位(40 Hz AERP)双耳 120 dBnHL。



PTA 右耳 84 dBHL,左耳 88 dBHL。

图 2 患儿母亲纯音测听示双耳极重度感音神经性耳聋

前庭功能检查:头脉冲试验配合欠佳,双侧半规管功能减退。眼部检查:视力右 0.20(矫正 0.60),左 0.25(矫正 0.60);双眼前节(-),RAPD(相对性传入性瞳孔障碍):(-);瞳孔等大,双视盘色淡界清,眼底未见出血渗出,视盘 OCT(光学相干断层扫描):RNFL 右 65 μm ,左 58 μm ;眼压:右眼 10.9 mmHg,左眼 11.9 mmHg。诊断为:双眼视神经萎缩,双眼屈光不正。遗传学检测:mt DNA m. 1555A>G 突变;*ATP1A3*c. 2452G>A

(p. Glu818Lys)杂合变异。家系图谱见图 3。

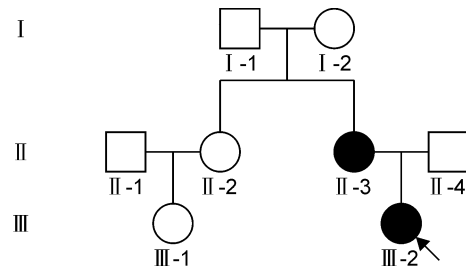


图 3 患者 CAPOS 综合征家系图

2 讨论

小脑性共济失调、反射消失、高足弓、视神经萎缩、感音神经性耳聋(Cerebellar ataxia, Areflexia, Pescavus, Optic atrophy and Sensorineural hearing loss, CAPOS)综合征较罕见,并以其首字母而命名,由 Nicolaidis 等在 1996 年首次报道,多于儿童及婴儿期发病,患者均具有相似的临床特征。2014 年 Demos 等^[1]证实 *ATP1A3* 基因为该病的致病基因,目前报道的 30 多例 CAPOS 患者中均为该变异位点,已知该突变是常染色体遗传的占主导地位的方式。

ATP1A3 基因编码跨膜 Na^+/K^+ -ATP 酶泵的 $\alpha 3$ 亚基,该亚基调节细胞内和细胞外的钠和钾水平,涉及维持跨质膜的电化学梯度。 $\alpha 3$ 亚基几乎完全表达在神经元中,基底神经节、黑质、红核、丘脑、小脑、动眼运动核的表达更高^[2]。De Andrade 等^[3]研究发现,利用 *ATP1A3* 基因杂合敲除小鼠模型,小鼠出现压力依赖性运动功能障碍,如运动协调和平衡功能障碍。

ATP1A3 的变异可导致一系列表型不同的神经系统疾病谱,儿童交替性偏瘫(alternating hemiplegia of childhood, AHC)和快速发作性肌张力障碍-帕金森病(rapid-onset dystonia-parkinsonism, RDP),复发性脑病伴小脑共济失调(relapsing encephalopathy with cerebellar, RECA),发热诱导的阵发性肌体无力及脑病(fever-induced paroxysmal weakness and encephalopathy, FIPWE),引起 CAPOS。

本例患儿由发热诱发,主要临床症状为 20 个月时出现发热,双眼凝视眼震,双侧眼位异常,竖颈不稳、双下肢运动能力退步;3 岁诊断右眼弱视佩戴眼镜;4 岁时发热后,出现嗜睡,颈软、站立不稳,无法独坐、行走,眼球偏斜,全露白,双耳听力下降、言语障碍。入院体检有小脑共济失调表现,双侧膝腱、双侧跟腱反射消失,无明显弓形足表现,结合听力检查、眼部检查、基因检测结果以及相关辅助检查,考虑诊断为 CAPOS 综合征。患儿母亲 4 岁时高热后双耳听力下降,口齿不清,无法日常交流,四

肢活动正常;11岁反复高热后行走不稳,治疗后能独立行走,但步态宽大不稳,无法骑自行车、跳绳,双耳佩戴助听器仍听不清。入院1个月前因劳累后发热、咽痛,行走不稳,眩晕,视物旋转,伴右侧头痛。入院查体有小脑共济失调表现,双侧膝腱、双侧跟腱反射未引出,有弓形足表现,结合听力检查、基因检测结果以及相关辅助检查,也考虑诊断为CAPOS综合征。

Na⁺/K⁺-ATP酶 $\alpha 3$ 亚基在听力中的作用尚不清楚,但ATP1A3在螺旋神经节体膜、接触内耳毛细胞的I型传入终端和耳蜗外毛细胞的内侧传出终端中大量表达。既往研究证明CAPOS综合征患者的耳声发射和耳蜗微音电位常可引出,提示外毛细胞功能尚好,听性脑干反应异常,相关波形分化不良,I、III、V波未引出。言语识别率与主观听力测试不相符,临床上将此类表现的疾病称为听神经病^[4]。2021年本课题组也报道了发现的4个家系中出现听神经病表现^[5],本例患儿及其母亲表现亦如此。

尽管双耳听力损失是CAPOS综合征的恒定表现,由发热引发的急性小脑性共济失调、意识障碍、肌张力下降等常常为首发症状;上述症状通常会在短期内完全恢复,但部分患者会进行性加重并有不同程度的后遗症,也会由发热诱发反复发作。所以早期患者多就诊于神经内科,本例也是在神经内科经过3次发病就诊后才确诊。最近的研究表明,在小鼠模型中,Na⁺/K⁺-ATP酶 $\alpha 3$ 亚基在将视网膜裂蛋白锚定到视网膜的光感受器和双极细胞过程中发挥重要作用,而视网膜裂蛋白与遗传性致盲性眼病X连锁幼年性视网膜裂有关,这与ATP1A3参与视觉功能是一致的^[6]。本患儿双眼屈光不正,双眼弱视;其母亲双眼视神经萎缩,双眼屈光不正。CAPOS综合征常表现发热诱发的反复发作,最初诊断是共济失调性脑病,急性发作后常见的表现包括感音神经性听力损失,97%的患者出现反射消失,小脑性共济失调(94%),视神经萎缩(91%),眼球震颤(44%),构音障碍(37%)和高足弓(34%)^[1]。其他罕见的异常包括肌张力障碍、肌阵挛、心传导阻滞、运动迟缓和智力残疾。

CAPOS综合征目前无特效治疗方法,有研究表明盐酸氟桂利嗪、乙酰唑胺、托吡酯等药物可用于预防急性发作,减少部分患儿的发作频率和持续时间,其具体疗效及作用机制有待进一步研究^[7]。既往有很多研究显示对于CAPOS综合征导致的听神经损害,早期听力损失时佩戴助听器有助于患儿语音识别,但随着病程进展,助听器效果差,人工耳蜗植入可能改善听力;尤其对于助听器帮助无效

的重度、极重度感音神经性听力损失患者,人工耳蜗植入是目前最有效的治疗方法,已在多种综合征性耳聋患者中取得满意疗效,而且人工耳蜗植入年龄越小越有利于患者术后的言语康复,但需要术前的精准评估^[8]。本例患儿及其母亲均表现为发热后诱发,双耳重度以上的神经性耳聋,共济失调,腱反射消失,视力下降,母亲高足弓,该疾病进展的临床特征更具有广泛性和对称性;它们包括进行性步态共济失调、视力和听力丧失。对于发热后反复发作的上述症状,药物治疗无效时,需警惕CAPOS综合征,ATP1A3基因检测可进一步确诊,对有阳性家族史的患者,尽早进行宣教,遗传咨询、产前诊断及基因筛查等。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Demos MK, van Karnebeek CD, Ross CJ, et al. A novel recurrent mutation in ATP1A3 causes CAPOS syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, (9):15.
- [2] Salles PA, Mata IF, Brünger T, et al. ATP1A3-Related Disorders: An Ever-Expanding Clinical Spectrum[J]. Front Neurol, 2021, 12:637890.
- [3] DeAndrade MP, Yokoi F, van Groen T, et al. Characterization of ATP1A3 mutant mice as a model of rapid-onset dystonia with parkinsonism [J]. Behav Brain Res, 2011, 216(2):659-665.
- [4] Tranebjaerg L, Strenzke N, Lindholm S, et al. The CAPOS mutation in ATP1A3 alters Na/K-ATPase function and results in auditory neuropathy which has implications for management[J]. Hum Genet, 2018, 137(2):111-127.
- [5] Wang W, Li J, Lan L, et al. Auditory Neuropathy as the Initial Phenotype for Patients With ATP1A3 c. 2452 G > A: Genotype-Phenotype Study and CI Management [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:749484.
- [6] Friedrich U, Stohr H, Hilfinger D, et al. The Na/K-ATPase is obligatory for membrane anchorage of retinoschisin, the protein involved in the pathogenesis of X-linked juvenile retinoschisis[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(6):1132-1142.
- [7] Maas RP, Schieving JH, Schouten M, et al. The Genetic Homogeneity of CAPOS Syndrome: Four New Patients With the c. 2452G > A (p. Glu818Lys) Mutation in the ATP1A3 Gene[J]. Pediatr Neurol, 2016, 59:71-75.
- [8] 刘梦婷;张天虹. 综合征性耳聋的诊断与治疗策略[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(3):285-288.

(收稿日期:2023-11-13)