

一例 KCNC2 基因突变导致的发育性癫痫性脑病 103 型患儿的病例报道兼 文献复习

汤翰林¹, 徐嘉璇¹, 葛玲¹, 高群婷¹, 郑晨曦¹, 周扬¹, 李秋波^{2*}

¹ 济宁医学院 山东济宁

² 济宁医学院附属医院儿科 山东济宁

【摘要】 本文报道 1 例 10 月龄男性先证者，因无热惊厥就诊，伴智力及运动发育落后，经多药调整仍有癫痫发作，且存在免疫力低下。颅脑 MRI 及视频脑电图均提示异常，全外显子检测发现其 KCNC2 基因存在未报道的 c.1829A>G (p.Asn610Ser) 杂合突变，来源于母亲，符合常染色体显性遗传规律，确诊为发育性癫痫性脑病 103 型。文献复习显示，42 例相关患儿中 76.2% 有癫痫发作、54.8% 发育迟滞，多数可存活。本病例拓展了 KCNC2 基因突变的致病位点与表型谱，为该病早期诊断与治疗提供参考。

【关键词】 KCNC2 基因；发育性癫痫性脑病 103 型；基因突变

【基金项目】 济宁医学院年研究生教育课程思政示范课程 (YKC202201)；济宁医学院研究生教育课程思政教学改革研究项目 (YJG202202)

【收稿日期】 2026 年 2 月 19 日

【出刊日期】 2026 年 3 月 26 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20260136

A case report and literature review of a child with developmental and epileptic encephalopathy type 103 caused by KCNC2 gene mutation

Hanlin Tang¹, Jiaxuan Xu¹, Ling Ge¹, Qunting Gao¹, Chenxi Zheng¹, Yang Zhou¹, Qiubo Li^{2*}

¹Jining Medical University, Jining, Shandong

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong

【Abstract】 We report a case of a 10-month-old male proband admitted for afebrile seizures, accompanied by intellectual and motor developmental delay. Despite multiple antiepileptic drug adjustments, seizures persisted, and the patient also had immune deficiency. Cranial MRI and video electroencephalography both indicated abnormalities. Whole-exome sequencing identified an unreported heterozygous KCNC2 mutation c.1829A>G (p.Asn610Ser), which was inherited from his mother and consistent with an autosomal dominant inheritance pattern. The patient was diagnosed with developmental and epileptic encephalopathy type 103. A literature review showed that among 42 relevant cases, 76.2% had seizures, 54.8% had developmental delay, and most patients survived. This case expands the pathogenic mutation spectrum and phenotypic profile of KCNC2 gene mutations, providing a reference for the early diagnosis and treatment of this disease.

【Keywords】 KCNC2 gene; Developmental and epileptic encephalopathy type 103; Gene mutation

1 病例情况

1.1 一般资料

先证者，一名 10 月龄男婴，2025 年 5 月 16 日因“抽搐”就诊。入院查体体重 9 kg，身高 73 cm，头围 45.0 cm。神志清，精神反应可，发育欠佳，竖头稳但独坐不稳，营养中等。患儿出现无明显诱因抽搐，且均

为清醒时的无热惊厥，表现为意识突然丧失，呼之不应，双目凝视，口唇发绀，无明显抽动，每次持续 1 分钟左右，现患儿智力及运动发育落后于同龄平均水平，5 月 19 日加用苯巴比妥，5 月 21 日及 25 日先后调整用药为加用左乙拉西坦 1.0ml 每日两次治疗后仍发作，后续 5 月 21 日、30 日均有发作，其中 5 月 30 日一日

*通讯作者：李秋波

间发作 4 次，除上述症状外，额外出现全身青紫，双手握拳，四肢轻微舞动，间歇期无异常，5 月 31 日再次调整左乙拉西坦用量改为 1.5ml 每日两次后 10 日内无发作，6 月 10 日患儿再次出现抽搐 1 次，表现同前，予以加用奥卡西平 0.5ml 每日两次治疗，患儿后续仍有频繁抽搐，遂奥卡西平加量至 1.0ml 每日两次；患儿无明显缓解，第 2 次住院治疗并继续调整用药，2025.10.3 再次出现抽搐 1 次，表现为双眼凝视，口周青紫，持续 5-6 秒钟后缓解，伴有点头拥抱样动作。继续口服左乙拉西坦、苯巴比妥、奥卡西平、唑尼沙胺片，于 2025.10.04 第 3 次住院治疗，10.07 加用“氨己稀酸”，目前口服左乙拉西坦、氨己稀酸、唑尼沙胺以及谷胱甘肽治疗，仍有发作，表现为用力点头，瞬间缓解。后于 12.17 第 4 次入院治疗，目前仍不定时有发作，患儿为第 4 胎第 4 产，足月剖宫产，目前不能独坐，患

儿有 2 个同母异父哥哥分别于 1 岁、3 岁因癫痫大发作导致呼吸肌痉挛而病故，其父亲体健，母亲自幼时起存在理解能力稍差，反应慢等问题，无癫痫病情。患儿舅父及姨母均体健，外祖父外祖母均体健，父方均无类似症状，无家族性遗传病。

1.2 辅助检查

患儿 2025.05.16 检查颅脑 MRI 示双侧侧脑室颞角增大并双侧海马体积相对减小，右侧海马区异常信号，双侧脑室对称性增宽，透明隔间腔未闭，左侧颞部脑外间隙局限性增宽（图 1），6.16 视频脑电图监测分别检测到左侧颞区放电以及少量左侧中颞区放电，11.17 视频脑电图监测示间断高度失节律，痉挛发作，12.30，应用皮质醇后，睡眠期可见间断高度失律，在全导联弥漫性 2-7Hz 左右不规则慢波基础上，夹杂大量多灶性尖波、棘波、慢波、尖慢波。

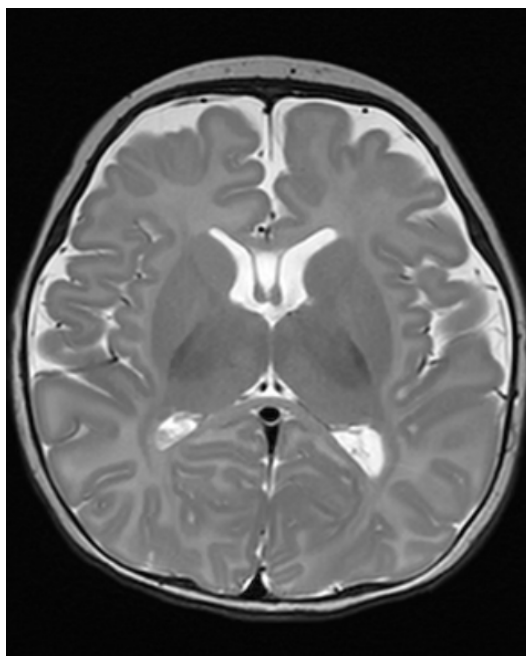


图 1 患儿的颅脑 MRI 检查图像示双侧侧脑室颞角增大并双侧海马体积相对减小，右侧海马区异常信号，双侧脑室对称性增宽，透明隔间腔未闭，左侧颞部脑外间隙局限性增宽

1.3 染色体检查

经患儿父母知情同意后，采集患儿血样对患儿进行全外显子检测，检查结果如下：

使用高通量全基因组测序，发现可疑变异：

KCNC2，核苷酸变化：c.1829A>G，氨基酸变化：p.Asn610Ser，染色体位置：chr12: 75436973，变异来自母亲，致病性：临床意义未明（ACMG 分级）；经家系分析，受检人之父无该位点变异，受检人之母该位点杂合变异。

综上，患儿在该基因发现杂合突变，来自母亲。符合 KCNC2 基因突变导致的癫痫性脑病 103 型常染色体显性遗传规律，关联患儿的临床症状，最终确诊为癫痫性脑病 103 型。

2 讨论与结论

根据先前的研究^[1-2]，KCNC2 是电压门控钾通道基因家族成员，位于人类染色体 1p13.3 区域，编码产物为 Kv3.2 通道亚基，但基因本身的核心功能是通过调控该亚基的表达与结构，参与离子通道组装及细胞

信号传递。其主要分布于中枢神经系统,尤其是大脑皮层,海马等区域的抑制性中间神经元,是维持神经回路稳定的关键基因,一旦发生异常则容易引发癫痫、认知障碍等问题,且其在抑制性中间神经元中富集,此类神经元通过释放 GABA 抑制兴奋性神经元过度活动,抑制性神经元中小白蛋白阳性中间神经元 PV-INs (Parvalbumin-Positive Interneurons, PV-INs)为 KCNC2 基因的核心作用靶点, KCNC2 基因通过编码 Kv3.2 电压门控钾通道,为 PV-INs 的核心功能提供分子基础。Kv3 家族通道的 C 末端功能共识:大量研究^[9]证实, Kv3 亚家族 (Kv3.1-Kv3.4) 的 C 末端不直接参与离子传导,但承担关键调控角色,介导通道与胞质辅助亚基(如 Kv β 亚基)的结合,从而影响通道四聚化 (tetramerization) 效率^[2,9];参与通道的亚细胞定位(如靶向轴突初始段),确保在 PV-INs 等快速放电神经元中发挥作用^[2,3];调控通道的门控动力学如激活/失活速率,从而间接影响神经元高频放电能力^[9]。

PV-INs 需以 >100Hz 的高频持续放电,才能高效释放 GABA 从而快速抑制周围兴奋性神经元。而 KCNC2 基因编码的 Kv3.2 电压门控钾通道通过其独特功能诸如快速激活,快速失活、去极化激活电压,能够加速动作电位复极化,缩短放电间隔,让 PV-INs 在短时间内可以做到重复放电, Huo L^[1]等人建立的 Kv3.2 敲除小鼠的模型实验证实,缺失该 Kv3.2 通道后, PV-INs 放电频率降低 50% 以上, GABA 释放量减少 40%, 皮层兴奋性神经元放电频率升高 2 倍,证明了 KCNC2 功能的缺失而导致 Kv3.2 通道缺失或失去功能后会破坏机体抑制-兴奋平衡;凸显了 KCNC2 在中枢抑制性神经元中的独特作用。

我们以“KCNC2”“encephalopathy”为关键词在 PubMed 进行检索,共检索到 19 篇英文文献,截止至 2026 年 1 月 4 日,包括本病例报道在内,共计报道了 42 例因 KCNC2 基因突变患儿,其中男性 25 人,女性 16 人,1 人性别未报道,我们注意到,存在癫痫发作症状的患儿达 76.2% (32/42),脑电图异常 61.9% (26/42),脑 MRI 异常 30.9% (13/42),发育迟滞 54.8% (23/42),肌张力降低 45.2% (19/42),可以看出, KCNC2 基因突变的患儿大部分都有着癫痫发作、脑电图异常、发育迟滞等症状,但需要注意的是这些症状并不影响患儿的生存质量,在文献复习的过程中,我们发现导致 KCNC2 基因突变患儿大都可以存活,且发育迟滞等病情有所改善,但在对本例患儿的随访中我们发现,患儿近期出现过多次的呼吸道感染情况,需要

在后续的日常生活在与医疗过程中加强防护。

本例患儿主要表现为癫痫发作以及发育迟滞,在 2026 年 1 月 14 日的复诊中,主要表现为痉挛以及用力点头瞬间缓解,与往前报道^[8]稍有不同的是,本患儿目前存在免疫力低下的状况,年初时曾因感染重症肺炎收入我院儿童重症监护室进行治疗,需要在后续的随访中进一步注意患儿的病情变化,以进行更好的诊断并宣教。本例患儿的存在单个位点的变异:c.1829A>G (p.Asn610Ser),染色体位置为 chr12:75436973,变异来自母亲,根据 ACMG 指南,该变异临床意义未明,该变异可能导致基因功能丧失,在此前的文献报道中并未有该位点的相关性报道,值得注意的是,患儿母亲自生后就存在诸如理解能力差,反应迟钝等症状,而其同母异父的两个哥哥的死因均为癫痫大发作而导致的呼吸肌痉挛窒息,随着我们的随访得知,患儿当前癫痫发作时也存在诸如口唇发紫,面部发绀等情况,结合患儿的基因报告以及上文的资料整理归纳,患儿当前基因突变而导致的癫痫病情仍待商榷,需在保证患儿存活的前提下考虑是否存在其他的可能性导致患儿癫痫发作。先前的研究启发我们^[12-13]在对儿童癫痫患者的研究中, KCNC2 基因变异在部分患者中与癫痫相关,且其在临床检测中可能因多种因素未被及时发现,强调了持续分析和重新评估基因数据的必要性,本例患儿常规运用抗癫痫药物效果不佳,需要在今后的复诊中进一步探索治疗方案,与此同时,根据我们的归纳, KCNC2 基因突变当前并未报道死亡病例,考虑该基因的突变对患者的影响主要为生活方面的影响而非生存影响,但本患儿已多次出现易感染甚至重度感染的病情,需考虑是否存在其他因素导致,在后续的随访中应当格外注意,同时需要进一步关注患儿的各项生命体征,进行早期诊断早期干预,以期预防患儿的死亡。

与此同时,在先前的研究中^[1-10]发现,病例中存在的发育迟滞等情况,在癫痫控制之后得到的追赶,约 40%-50%患者对丙戊酸钠、拉莫三嗪等抗癫痫药物敏感,可实现癫痫无发作;但近半数患者为药物难治性,联合药物及辅助迷走神经刺激、生酮饮食仍不可稳定控制,这提示我们对于 KCNC2 基因突变导致的癫痫性脑病 103 型来说,其他症状如肌张力变化、发育迟滞等可能与患者癫痫发作存在着正相关的关系,所以,控制癫痫发作至关重要,在后续的治疗中,还需要进一步探索对于本例患者最适合的药物使用方案,以期达到控制癫痫从而改善整体症状的效果。对于该基因突变

患者后续生活的一些研究发现^[11,14-15], KCNC2 基因在调节肥胖诱导的胰岛素抵抗中具有抗肥胖作用, 并与内质网应激和肝糖异生相关, 所以在主要聚焦当前患儿癫痫病情的同时, 也应当注意患儿随着年龄增长而变化的身体内分泌状况。Boda E^[15]发现 Kv3 钾通道亚基在神经元高频动作电位生成中起关键作用, 其失调可能与阿尔茨海默病的神经元和胶质细胞改变有关。研究通过定量 PCR 和 Western blot 分析了小鼠全脑及不同脑区从胚胎期到 18 月龄的 Kv3 亚基表达模式, 并在 APPS1 转基因阿尔茨海默病模型中检测了 Kv3.1 和 Kv3.4 的表达变化, 这些提示我们在控制患儿当前主要矛盾后, 也应注意后续如何提高患儿的生存质量。

本例报道报道了一位此前未被报道过的 KCNC2 基因突变位点的癫痫发作的患儿, 拓展了基因库, 丰富了 KCNC2 基因突变的致病表型谱, 为今后临床医生在临床诊断上提供了的参考, 为早期诊断, 早期治疗提供了临床依据。

参考文献

- [1] Huo L, Wu Q, Yang F, Liu X, Yang Z, Wang H. Novel KCNC2 variant associated with developmental and epileptic encephalopathy. *Int J Dev Neurosci.* 2023;83(4):357-367.
- [2] Clatot J, Currin CB, Liang Q, et al. A structurally precise mechanism links an epilepsy-associated KCNC2 potassium channel mutation to interneuron dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121(3):e2307776121.
- [3] Wang S, Yu Y, Wang X, et al. Emerging evidence of genotype-phenotype associations of developmental and epileptic encephalopathy due to KCNC2 mutation: Identification of novel R405G. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:950255. Published 2022 Aug 25.
- [4] Li L, Liu Z, Yang H, et al. Investigation of novel de novo KCNC2 variants causing severe developmental and early-onset epileptic encephalopathy. *Seizure.* 2022;101:218-224.
- [5] Seiffert S, Pendziwiat M, Hedrich UBS, Helbig I, Weber Y, Schwarz N. KCNC2 variants of uncertain significance are also associated to various forms of epilepsy. *Front Neurol.* 2023;14:1212079. Published 2023 Jun 9.
- [6] Vetri L, Cali F, Vinci M, et al. A de novo heterozygous mutation in KCNC2 gene implicated in severe developmental and epileptic encephalopathy. *Eur J Med Genet.* 2020;63(4):103848.
- [7] Ryzdanicz M, Zwoliński P, Gasperowicz P, et al. A recurrent de novo variant supports KCNC2 involvement in the pathogenesis of developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A.* 2021;185(11):3384-3389.
- [8] Li P, Butler A, Zhou Y, Magleby KL, Gurnett CA, Salkoff L. Case Report: Targeted treatment by fluoxetine/norfluoxetine of a KCNC2 variant causing developmental and epileptic encephalopathy. *Front Pharmacol.* 2025;15:1528541. Published 2025 Jan 15.
- [9] Schwarz N, Seiffert S, Pendziwiat M, et al. Spectrum of Phenotypic, Genetic, and Functional Characteristics in Patients With Epilepsy With KCNC2 Pathogenic Variants. *Neurology.* 2022;98(20):e2046-e2059.
- [10] Mehinovic E, Gray T, Campbell M, et al. Germline mosaicism of a missense variant in KCNC2 in a multiplex family with autism and epilepsy characterized by long-read sequencing. *Am J Med Genet A.* 2022;188(7):2071-2081.
- [11] Hwang JY, Lee HJ, Go MJ, et al. An integrative study identifies KCNC2 as a novel predisposing factor for childhood obesity and the risk of diabetes in the Korean population. *Sci Rep.* 2016;6:33043. Published 2016 Sep 14.
- [12] Rochtus A, Olson HE, Smith L, et al. Genetic diagnoses in epilepsy: The impact of dynamic exome analysis in a pediatric cohort. *Epilepsia.* 2020;61(2):249-258.
- [13] Workalemahu T, Clark EAS, Madsen MJ, et al. Mapping genetic susceptibility to spontaneous preterm birth: analysis of Utah pedigrees to find inherited genetic factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;232(6):557.e1-557.e10.
- [14] Goncharova IA, Zarubin AA, Shipulina SA, et al. *Mol Biol (Mosk).* 2024;58(3):414-424.
- [15] Boda E, Hoxha E, Pini A, Montarolo F, Tempia F. Brain expression of Kv3 subunits during development, adulthood and aging and in a murine model of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.* 2012;46(3):606-615.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS