

发作性肢体无力 10年

张梦雨 徐雁 沈建中 杨荫昌 彭斌 崔丽英

【关键词】 Andersen-Tawil综合征(非*MeSH*词); 麻痹,家族周期性; 病例报告

【Key words】 Andersen-Tawil syndrome (not in *MeSH*); Paralyzes, familial periodic; Case reports

Paroxysmal limb weakness for ten years

ZHANG Meng-yu¹, XU Yan¹, SHEN Jian-zhong², YANG Yin-chang¹, PENG Bin¹, CUI Li-ying^{1,3}

¹Department of Neurology, ²Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

³Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumhcui@sina.com)

病历摘要

患者 女性,19岁,因发作性肢体无力10年,于2017年1月16日入院。患者10年前剧烈运动后出现双下肢无力,可平路行走,不能跑步、蹲起,上肢肌力尚可,无行走不稳,无肢体麻木,无晨轻暮重,无月经失调、痤疮、多毛等症状。当地医院实验室检查血清钾于正常值下限、肌酸激酶(CK)水平升高(具体结果不详),症状持续1周后自行缓解。此后相似症状发作1次。7年前再次出现运动后肢体无力,无法站立和行走,上臂抬举困难。当地医院体格检查:无痤疮、多毛、肝掌、蜘蛛痣等体征;双下肢肌力3级、双上肢5级,双下肢肌张力减低、双上肢正常,四肢感觉正常,腱反射对称引出,病理征阴性;实验室检查:血清钾于正常值范围、肌酸激酶221 U/L(24~170 U/L);临床诊断为“周期性麻痹”,予补钾和营养神经治疗,无明显疗效,症状持续10 d后自行缓解。此后上述症状反复发作,常于月经来潮前10 d剧烈运动后出现,持续约10 d至月经来潮前自行缓解,发作频率1次/2个月~2次/月,发作期间反复复查血清钾均于正常值范围,临床怀疑“正常血钾型周期性麻痹”,相关基因检测正常,予乙酰唑胺、氯化钾治疗无明显疗效。为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊。患者自发病以来,精神、睡眠、饮食可,大小便正常,体重无明显改变。

既往史、个人史及家族史 既往史无特殊。未婚、未育;月经初潮11岁,月经周期28~30 d,经期5~6 d,末次月经2016年12月26日,月经量正常。其母妊娠前曾有反复发作

性肢体无力,补钾后症状缓解,产后未再发作;其表姐有室性心律失常病史。

体格检查 体温37.4℃,心率102次/min、心律齐,呼吸20次/min,血压117/81 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);发育正常,手脚偏小,颈蹼,第5足趾侧弯,未见痤疮、多毛、肝掌、蜘蛛痣等体征;心、肺、腹部未见明显异常;神志清楚,语言流利,高级智能粗测无明显异常,脑神经检查未见异常;四肢肌力5级、肌张力正常,共济运动和感觉检查正常,四肢腱反射对称活跃,病理征未引出。

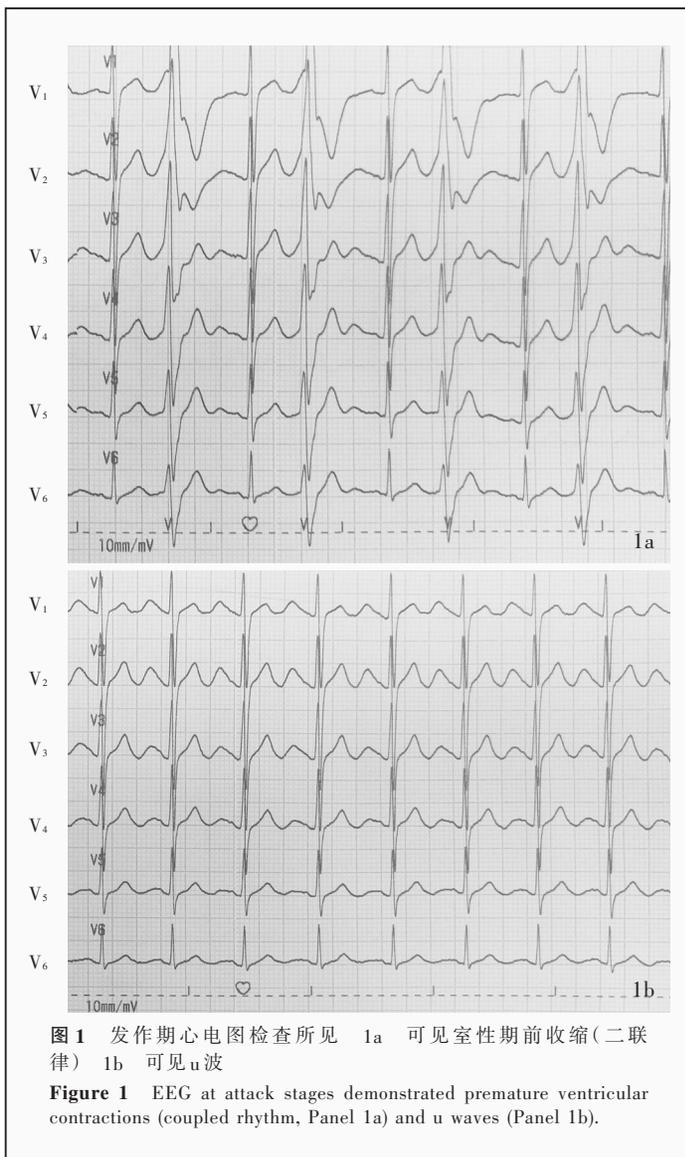
辅助检查 实验室检查:血尿便常规、肝肾功能试验和凝血功能试验均于正常水平;血清糖化血红蛋白(HbA1c)于正常水平,空腹胰岛素17.90 μIU/ml(5.20~17.20 μIU/ml);甲状腺功能试验和甲状旁腺素均于正常值范围;血清镁于正常值范围;24 h尿儿茶酚胺和24 h尿钾于正常值范围;肾上腺相关激素血清皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)和立位醛固酮均于正常值范围,1 mg过夜地塞米松抑制试验可被抑制,血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)275.03 ng/L(25.30~145.30 ng/L),肾素活性正常;性激素β-人绒毛膜促性腺激素(β-hCG)于正常值范围,血清睾酮2.67 nmol/L(0.35~2.60 nmol/L),硫酸脱氢表雄酮9.19 μmol/L(1.38~8.71 μmol/L);血清心肌酶谱于正常值范围。心电图和超声心动图正常。肌电图和神经传导速度(NCV)正常;运动诱发试验右侧尺神经复合肌肉动作电位(CMAP)波幅下降47.90%~50.90%,考虑为周期性麻痹。血清钾相关周期性麻痹基因检测未见异常。

诊断与治疗经过 入院后嘱患者爬2层楼梯后出现四肢无力发作,发作时可见心悸症状。体格检查:左下肢肌力4级、右下肢5级、双上肢5级,肌张力均正常,四肢腱反射减弱,病理反射未引出。实验室检查:血清钾、血清镁和血糖均于正常值范围。心电图显示窦性心律,可见频繁发作的室性期前收缩(二联律),据心率校正的QT间期(QTc)为399~438 ms(<450 ms),可见u波(图1)。结合特殊外貌和发作时

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.07.012

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经内科(张梦雨、徐雁、杨荫昌、彭斌、崔丽英),心内科(沈建中);100730 北京,中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者:崔丽英(Email:pumhcui@sina.com)



心电图异常,行 Andersen-Tawil 综合征相关基因检测,结果显示,存在 *KCNJ2* 基因杂合突变 c.199C > T(p.Arg67Trp),明确诊断为 Andersen-Tawil 综合征,遂转至心内科进一步治疗。

病例讨论

神经科主治医师 患者青少年女性,儿童期发病,反复发作性肢体无力,仅运动系统受累,无感觉系统异常,发作频率逐渐增加(1次/2个月增至2次/月),发作时间延长,早期发作1周后可自行缓解,进展为2周至1个月后方自行缓解;主要诱发因素为剧烈运动,此外,月经周期也与发作密切相关,通常为月经前10d发作,持续约10d于月经前期好转,不排除与性激素有关;发作时有心悸症状;发作期间多次复查血清钾均于正常值范围;其母曾于妊娠前有多次发作性肢体无力病史,其表姐曾有多次室性心律失常病史;临床考虑“周期性麻痹”。发作间期神经系统查体未见明显异常;发作期左下肢肌力4级、右下肢5级、双上肢5级,肌张力均正常,四

肢腱反射减弱,病理反射未引出;此外,患者外貌有先天性疾病表现,如手脚偏小、颈蹼、第5足趾侧弯等。定位诊断:发作期仅表现为肢体无力,无肢体麻木,病理征阴性,血清肌酸激酶水平升高,考虑病变定位于肌肉。定性诊断:基因检测显示,*KCNJ2* 基因杂合突变 c.199C > T(p.Arg67Trp),Andersen-Tawil 综合征诊断明确。该例患者自发病至明确诊断经历相对漫长的过程:根据发作性四肢弛缓性瘫痪,血清钾正常或偏低,首先考虑周期性麻痹,曾行血清钾相关周期性麻痹基因检测,呈阴性,鉴别诊断应该考虑如短暂性脑缺血发作(TIA)^[1-2]、癫痫等发作性疾病;入院后根据特殊外貌,考虑先天性遗传性疾病,儿科会诊提示 Noonan 综合征可能,但该病与周期性麻痹无明确相关性;一次发作后发现明显心律失常,心电图显示频繁室性期前收缩(二联律),并可见 u 波;最终结合周期性麻痹、室性心律失常、特殊外貌,查阅文献后考虑 Andersen-Tawil 综合征可能性大,并经基因检测明确诊断。

心内科主治医师 患者青少年女性,儿童期发病,临床主要表现为周期性麻痹、心脏受累和发育异常,反复行心电图检查可见频繁发作的室性期前收缩(二联律)和 u 波,未见 QTc 间期明显延长,结合其表姐室性心律失常、QTc 间期延长等表现,以及基因检测 *KCNJ2* 基因突变,明确诊断为 Andersen-Tawil 综合征。转入心内科后行运动平板试验,室性心律起搏位置不一,射频消融术难以消除室性期前收缩;24 小时动态心电图显示,心室率增快通常出现于清晨,考虑与交感神经兴奋有关,建议予美托洛尔 12.50 mg/次、2 次/d 口服。患者病程中无晕厥或室性心动过速发作,无植入型心律转复除颤器(ICD)植入指征。Anderson-Tawil 综合征预后相对较好,恶性心律失常如室性心动过速、心室颤动等发生率较其他先天性长 QT 间期综合征低,嘱患者及其家属如有晕厥发作,应及时就诊。出院后继续予比索洛尔控制室性心律失常。

讨论

Andersen-Tawil 综合征(ATS)是一种遗传性疾病,典型临床表现为“三联征”,即周期性麻痹、室性心律失常或长 QT 间期、特殊外貌,近 60% 患者可见完整的“三联征”、超过 80% 患者具备“三联征”中 2 项。通常于 10~20 岁发病,发作性无力症状可自发出现,也可发生于剧烈运动后休息过程中,随着发作次数的增加,多数遗留一定程度的近端肌无力^[3]。室性心律失常主要包括多源性室性期前收缩、多形性室性心动过速、双向性室性心动过速,以及异常心电图如显著 u 波和 QT 间期延长等^[4];临床可以无症状,亦可仅表现为心悸,较少发生晕厥、心脏骤停和猝死等严重事件。来自法国的一项纳入 36 例 Andersen-Tawil 综合征患者的回顾性研究显示,为

期9.50年间有4例患者发生晕厥,1例发生心脏骤停,但无一例死亡^[5]。有文献报道,部分 Andersen-Tawil 综合征患者可以出现扩张型心肌病^[6]。特殊外貌包括宽额头、眼裂狭小、眼距增宽、宽鼻梁、球状鼻、低位耳、小下颌、薄上唇、三角形脸等面容异常,乳牙不褪、少齿、牙列拥挤等牙齿畸形,以及手脚小、第5手指和(或)足趾侧弯、第2和3足趾并指等骨骼畸形^[7]。此外,还可以表现出轻度认知损害(MCI),包括学习能力、执行功能和抽象能力障碍^[8]。

Andersen-Tawil 综合征患者发作期血清钾水平可以升高、正常或降低,但以降低为主^[9];发作间期常规电生理学检查如神经传导速度通常正常,而进一步检查如运动诱发试验则可见运动后复合肌肉动作电位波幅下降超过40%^[10];心电图和24小时动态心电图异常。该例患者临床表现以正常血钾型周期性麻痹(NormPP)为主,偶见低血钾型周期性麻痹(HypoPP);发作期心电图显示频繁发作的室性期前收缩,以二联律显著(图1a),偶见可疑u波(图1b),未见QT间期延长;明确的颈蹼、手脚偏小和第5足趾侧弯,提示遗传性疾病;发作间期心电图和神经传导速度均未见异常,运动诱发试验显示运动后右侧尺神经复合肌肉动作电位波幅降低47.90%~50.90%。

Andersen-Tawil 综合征的临床诊断须具备2项及以上典型临床症状,或者仅具备1项典型临床症状但亲属具备2项及以上典型临床症状^[3]。该例患者具备完整的“三联征”,达到临床诊断标准。

Andersen-Tawil 综合征的明确诊断依靠基因检测,呈常染色体显性遗传,近60%临床诊断的患者存在 *KCNJ2* 基因突变。*KCNJ2* 基因是编码内向整流钾通道 Kir2.1 蛋白的基因,其突变可以导致钾离子通道结构和功能损害,或钾离子通道不能正常插入细胞膜,导致骨骼肌和心肌细胞钾离子转运异常,最终导致周期性麻痹和心律失常。这种 *KCNJ2* 基因突变致 Andersen-Tawil 综合征称 1 型 Andersen-Tawil 综合征^[11]。另有约40%临床诊断的患者无 *KCNJ2* 基因突变,目前病因尚不明确,称 2 型 Andersen-Tawil 综合征^[12]。Kokunai 等^[13]报告 1 例临床诊断为 Andersen-Tawil 综合征的患者,基因检测发现 *KCNJ5* 基因突变。因此,发现更多 Andersen-Tawil 综合征相关基因是未来研究方向之一。有 50% Andersen-Tawil 综合征患者的突变基因来自父母,50%则系基因突变直接导致。Andelfinger 等^[14]在一 *KCNJ2* 基因突变致 Andersen-Tawil 综合征家系中发现,男性患者仅出现周期性麻痹,女性患者仅表现为心脏病变,但二者均存在特殊外貌。该例患者基因检测显示,存在 *KCNJ2* 基因杂合突变 c.199C > T (p. Arg67Trp),明确诊断为 1 型 Andersen-Tawil 综合征。与上述文献不同之处在于,该例患者为女性,同时表现出周期性麻痹、室性心律失常和特殊外貌的典型“三联征”。目前,患者父母也完成相关基因检查,其父基因型正常,其母携带该杂合突变。根据患者母亲曾出现周期性麻痹表现,以及家族中患者表姐曾出现室性心律失常病史,考虑患者母亲家族很可

能为 Andersen-Tawil 综合征家系。

Andersen-Tawil 综合征治疗较为复杂。对于周期性麻痹发作期患者,若血清钾低于正常值范围,应予以补钾治疗至血清钾水平正常;若血清钾为正常值下限,应将其调整至正常值上限;若血清钾高于正常值范围,可适当补糖以增加钾离子向细胞内转运。发作间期以减少发作频率和降低严重程度为治疗目标,主要治疗药物为碳酸酐酶抑制剂和缓释钾剂^[15]。心脏方面,快速心律失常致晕厥患者可植入心脏除颤器^[16];严重频繁室性心律失常患者,可经验性应用氟卡尼以延缓左心室功能下降^[17]。值得注意的是,Andersen-Tawil 综合征患者应慎用抗心律失常药,特别是 I 类抗心律失常药,有可能增加神经系统无力症状;亦应避免应用延长 QT 间期的药物;噻嗪类和非保钾利尿药由于可以造成人为低血钾,也应避免使用。即使患者没有心脏症状,也应每年行心电图和 24 小时动态心电图。该例患者以正常血钾型周期性麻痹为主要表现,应适当补钾以维持血清钾于正常值上限。此外,室性心律失常有晕厥、心脏骤停和猝死风险,应在心内科随诊,予抗心律失常药。若患者有妊娠要求,建议行产前诊断,以降低子代遗传的风险。

综上所述,本文患者以周期性麻痹为主要临床表现,在此前的 10 年病程中和此次住院前期均以低血钾型或正常血钾型周期性麻痹为主要诊断方向,但基因检测呈阴性;特殊外貌提示遗传性疾病;最后在周期性麻痹发作时,心电图监测到明显的室性心律失常;最终经基因检测明确诊断为 Andersen-Tawil 综合征。因此,对于周期性麻痹患者,应关注有无特殊外貌、发作期是否有心律失常以及其他家族成员有无类似发作和心律失常病史,以减少 Andersen-Tawil 综合征的漏诊。

参 考 文 献

- [1] Ji F, Xu XL. A case of carotid stenotic ischemic stroke with bilateral alternating transient ischemic attacks. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:821-823. [吉凤, 徐小林. 以双侧交替短暂性脑缺血发作为首发表现的动脉狭窄性缺血性卒中一例. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:821-823.]
- [2] Tan Y, Lu Q, Gao J, Xu ZQ, Cui LY. Episodic numbness and weakness of limbs combined with shaking for three months. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:463-467. [谭颖, 卢强, 高晶, 许志勤, 崔丽英. 发作性肢体麻木乏力伴抖动3个月. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:463-467.]
- [3] Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, Griggs RC. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol*, 1994, 35:326-330.
- [4] Kukla P, Biernacka EK, Baranchuk A, Jastrzebski M, Jagodzinska M. Electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome, new electrocardiographic criteria for diagnosis of type - 1 Andersen-Tawil syndrome. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10:222-228.
- [5] Delannoy E, Sacher F, Maury P, Mabo P, Mansourati J, Magnin I, Camous JP, Tournant G, Rendu E, Kyndt F, Haïssaguerre M, Béziau S, Guyomarch B, Le Marec H, Fressart V, Denjoy I, Probst V. Cardiac characteristics and long-term outcome in

- Andersen-Tawil syndrome patients related to KCNJ2 mutation. *Europace*, 2013, 15:1805-1811.
- [6] Schoonderwoerd BA, Wiesfeld AC, Wilde AA, van den Heuvel F, Van Tintelen JP, van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. A family with Andersen-Tawil syndrome and dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2006, 3:1346-1350.
- [7] Yoon G, Quitania L, Kramer JH, Fu YH, Miller BL, Ptáček LJ. Andersen - Tawil syndrome: definition of a neurocognitive phenotype. *Neurology*, 2006, 66:1703-1710.
- [8] Davies NP, Imbrici P, Fialho D, Herd C, Bilsland LG, Weber A, Mueller R, Hilton-Jones D, Ealing J, Boothman BR, Giunti P, Parsons LM, Thomas M, Manzur AY, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Chinnery PF, Rose M, Kullmann DM, Hanna MG. Andersen-Tawil syndrome: new potassium channel mutations and possible phenotypic variation. *Neurology*, 2005, 65:1083-1089.
- [9] Tristani - Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, Bendahhou S, Kwiecinski H, Fidzianska A, Plaster N, Fu YH, Ptacek LJ, Tawil R. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest*, 2002, 110:381-388.
- [10] Katz JS, Wolfe GI, Iannaccone S, Bryan WW, Barohn RJ. The exercise test in Andersen syndrome. *Arch Neurol*, 1999, 56:352-356.
- [11] Pegan S, Arrabit C, Slesinger PA, Choe S. Andersen's syndrome mutation effects on the structure and assembly of the cytoplasmic domains of Kir2.1. *Biochemistry*, 2006, 45:8599-8606.
- [12] Kim JB, Chung KW. Novel de novo mutation in the KCNJ2 gene in a patient with Andersen - Tawil syndrome. *Pediatr Neurol*, 2009, 41:464-466.
- [13] Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes Andersen - Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology*, 2014, 82:1058-1064.
- [14] Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet*, 2002, 71:663-668.
- [15] Airey KJ, Etheridge SP, Tawil R, Tristani - Firouzi M. Resuscitated sudden cardiac death in Andersen - Tawil syndrome. *Heart Rhythm*, 2009, 6:1814-1817.
- [16] Chun TU, Epstein MR, Dick M, Andelfinger G, Ballester L, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. Polymorphic ventricular tachycardia and KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm*, 2004, 1:235-241.
- [17] Pellizzón OA, Kalaizich L, Ptáček LJ, Tristani - Firouzi M, Gonzalez MD. Flecainide suppresses bidirectional ventricular tachycardia and reverses tachycardia - induced cardiomyopathy in Andersen - Tawil syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19:95-97.

(收稿日期:2017-06-05)

中华医学会第 20 次全国神经病学学术会议通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,江苏省医学会、江苏省医学会神经病学分会承办的中华医学会第 20 次全国神经病学学术会议拟定于 2017 年 9 月 7-10 日在江苏省苏州市召开。届时将邀请国内外神经病学领域著名专家进行大会报告和专题讲座。本次会议将围绕脑血管病、癫痫、认知功能障碍、肌肉病、周围神经病、神经变性病、中枢神经系统感染性疾病、中枢神经系统脱髓鞘疾病、中枢神经系统免疫性疾病、中枢神经系统遗传代谢性疾病、神经康复、焦虑和抑郁、头痛、睡眠障碍、神经护理、神经介入、神经影像学、神经电生理学、转化医学和精准医学基础与临床研究进展进行广泛而深入的学术交流。同时,还将进行神经病理学和肌肉病理学病例讨论,特别邀请临床经验丰富的神经内科专家参加“专家面对面”的现场病例分析。欢迎全国神经内科同道积极参会,踊跃投稿。与会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分。

1. 征文内容 脑血管病,中枢神经系统免疫性疾病,癫痫与发作性疾病,中枢神经系统遗传性疾病与基因研究,神经病理学,睡眠障碍与睡眠医学,神经重症,帕金森病与运动障碍性疾病,神经生化学,神经心理学与行为神经病学,疼痛医学,转化医学与精准医学,周围神经病,肌肉病与肌肉病理学,神经介入,神经影像学,肌电图、脑电图与临床电生理学,神经康复,神经护理,神经血管超声,中枢神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学,复杂疑难病例(专家面对面病例征集)。

2. 征文要求 尚未在国内同类学术会议上宣读和交流以及尚未在国内外公开发表的科研成果,包括与神经病学基础和临床研究相关的论著、综述和特殊个案报道。要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼,采用摘要形式投稿,字数不少于 500 字,请按照目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名、工作单位、邮政编码、联系方式、Email 地址和基金资助项目。请勿将一项研究课题或成果拆分成若干个子课题投稿。

3. 投稿方式 会议仅接收网络投稿,请登录会议官方网站 www.emancn.org.cn 在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街 42 号中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:郭儒琳。联系电话:(010) 89292552-808。传真:(010) 65123754。Email 地址:ncn@cma.org.cn。详情请登录会议官方网址 <http://ncn2017.medmeeting.org>。