

# Andersen-Tawil 综合征的研究

陈 韬综述 梁 春 吴宗贵审校

**【摘要】** Andersen-Tawil 综合征是种罕见病,临床上表现为心律失常、周期性麻痹及发育异常,由于缺乏对此病的认识,极易被漏诊和误诊。大部分患者是由于 KCNJ2 突变导致 Kir2.1 离子通道改变的遗传性疾病,可使钾离子内向整流减少,从而导致心律失常和周期性麻痹。该文就 Andersen-Tawil 综合征病因、临床表现及治疗作一综述。

**【关键词】** Andersen-Tawil 综合征;心律失常;周期性麻痹;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.01.008

Andersen-Tawil 综合征 (Andersen-Tawil syndrome, ATS) 又称 Andersen 综合征,是非常罕见的特殊类型周期性麻痹,约占周期性麻痹患者的 10% (总发病率约为 1/500 000)。主要以心律失常、周期性麻痹及发育异常为主要临床表现<sup>[1,2]</sup>。

## 1 病因

1971 年,有学者报道了 1 例以反复发作的肌无力和室性期前收缩为主要表现,并且发育异常的患者。1994 年, Tawil 等<sup>[1]</sup> 回顾分析了 10 个分布在 3 个家族内具有以上临床特征的患者,并对该病的特征与发病进行了大量的补充,发现其为一种常染色体显性遗传性疾病,将其命名为 Andersen-Tawil 综合征。

Plaster 等<sup>[2]</sup> 连锁分析了该类型患者,最后将该突变定位于 17 号染色体长臂的 2 区 3 带上。该区域包含了 3 种编码通道的基因,分别为编码内向整流钾通道 (Kir) 的基因 KCNJ2, 编码钙通道的基因 CACNG1 和编码钠通道的基因 SCN4。由于 SCN4A 只引起周期性麻痹而与心率失常或发育不良无关,而 CACNG1 基因的编码产物并未在心脏中发现;鉴于 KCNJ2 基因的已知功能及其编码 Kir 通道,考虑 KCNJ2 基因是引起 ATS 的首要基因<sup>[3,4]</sup>。同时,80%~90% 的 ATS 患者发现 KCNJ2 突变,可使内向整流钾电流 ( $I_{K1}$ ) 减少,从而导致心律失常和周期性麻痹。因此,有学者认为 KCNJ2 突变患者应该被分类为 ATS1,而非长 QT 综合征 (long QT syndrome type7, LQTS7)<sup>[5]</sup>。Bendah-

hou 等<sup>[6]</sup> 将 Andersen 家系中不同突变位点的 KCNJ2 基因转染人胚肾细胞,利用膜片钳技术进行功能分析,发现突变 KCNJ2 可导致 Kir2.1 通道蛋白在胞内装配转运障碍和(或)膜上通道电导降低,引起  $I_{K1}$  电流强度减小,从而导致 ATS 患者的一系列临床症状。

## 2 临床特点

### 2.1 周期性麻痹

ATS 患者周期性麻痹通常发生在高血钾或低血钾时,但并非所有钾离子敏感性周期性麻痹患者均有 KCNJ2 突变<sup>[1]</sup>。在已经报道的文献中, > 15% KCNJ2 患者在高钾血症时发作,20% 发作时则无血钾异常,剩余的 KCNJ2 患者则在周期性麻痹发作时伴有低钾血症,与钙离子通道基因变异所致的低钾性周期性麻痹 (hypokalemic periodic paralysis, HypoPP) 难以区分。其诱发因素与 HypoPP 相似,通常包括高碳水化合物饮食、剧烈运动后,且口服钾补充剂后可缓解。随着年龄增长,周期性麻痹的发作频率及严重程度均有所下降。其特点为,发作期间近端及远端肌力均正常,在一些患者中还可观察到轻微程度的面部肌肉及颈部曲肌群无力,但无肌强直现象发生,即使在高血钾的患者中亦未见报道。

### 2.2 心脏征象

与其他类型的周期性麻痹不同,心脏受累是 ATS 的特征性改变。Tawil 等<sup>[1]</sup> 在第 1 例 ATS 患者中描述的首发特征性指征为长 QT 间期。ATS 与长 QT 间期的联系目前尚存争议,有研究发现 70% KCNJ2 突变的 ATS 患者中存在 QT 间期延

长,因此建议将 ATS 分类为 LQTS7。但在无 KCNJ2 突变患者中,发现其 QT 间期虽然较对照组略有延长,但尚在正常范围。

室性心律失常在约 84% 患者中发生,其中双向室速(bvT)大约占到 32%。bvT 还应与地高辛中毒和兰尼碱受体通道基因突变相鉴别。73% ATS 患者表现为 T 波斜向下延长, TU 波宽大, U 波增大呈双向性,均是复极异常表现, TU 波形是由于 KCNJ2 突变  $I_{K1}$  减少所致,这种 U 波形成应与其他类型离子通道突变所导致的多形性室性心动过速(PVT)相鉴别<sup>[5,7]</sup>。Morita 等<sup>[8]</sup>通过氯化铯阻断  $I_{K1}$  模拟 ATS 延迟 3 相复极化,观察到延迟复极化增加钙内流从而导致细胞内钙超载,同时低钾血症抑制  $I_{K1}$  并上调超极化激活的电流(hyperpolarization-activated current,  $I_h$ )和 L-型钙电流(L-type calcium current,  $I_{Ca}$ )进一步加重钙超载,再通过维拉帕米阻断钙离子通道,发现钙超载是室性心律失常的直接触发因素,而低血钾则进一步加重室性心律失常。Schoonderwoerd 等<sup>[9]</sup>报道由 3 个 KCNJ2 突变患者组成的家庭,其中 2 个除具有典型的 ATS 心脏表现外,还表现为扩张型心肌病。目前扩张型心肌病是 ATS 的原发病还是长期室性心律失常所致还很难确定。

### 2.3 发育畸形

发育畸形是评估 ATS 临床表现的三大基本要素之一。其特征性表现为:身材矮小,脊柱侧突、指(趾)弯曲、眼距过宽、低位耳、腭缺损,下颌骨发育不全,单掌褶(断掌)。在近年来报道的 36 例 KCNJ2 突变者中,78% 患者有 2 种畸形特征,最常见的特征为先天性指(趾)弯曲(64%)和下颌发育不全(44%)<sup>[8]</sup>。其他还包括脊柱侧弯,甲状腺腺功能亢进,阴道闭锁,孤立肾、先天性心脏病也有相关报道<sup>[10]</sup>。有报道面部畸形严重程度与骨骼肌及心肌受累程度无关<sup>[11]</sup>。

### 3 实验室检查

ATS 首先应该与其他类型周期性麻痹(甲亢、肾功能不全、肾上腺疾病)相鉴别。同时询问心脏相关症状,比如晕厥、心悸或心律不齐。心电图是诊断 ATS 的必要检查。其次,发作时需要测定血钾。在发作时血钾往往降低,既往文献报道波动于 2.5~3 mmol/L<sup>[1,12]</sup>。可疑性 ATS 患者,在周期性

麻痹同时,患者必须具备其他 2 种临床表现之一。最后,确诊仍然需要基因学检查以确定 KCNJ2 突变(确诊 ATS1 所必须)。

### 4 治疗

传统的随机、对照试验需要大量的受试者,这对 ATS 这种非常罕见病来说无法实现,可选择针对单个病例的随机试验(N of 1 trials)<sup>[13]</sup>。另外一个难题是离子通道疾病同时影响两种可兴奋细胞,并各具其电生理特点,而临床上的针对某一种可兴奋组织的药物治疗可能对另一种组织却有害。因此,对 ATS 的治疗应该借鉴 LQTS 治疗,需要神经内科与心内科医师的协作。

#### 4.1 周期性麻痹治疗

ATS 患者治疗周期性麻痹的主要目的是减少周期性麻痹的发作频率、严重程度及发作持续时间。碳酸酐酶抑制剂(carbonic anhydrase inhibitors, CAI)包括乙酰唑胺(250~1 500 mg/d)和双氯非那胺(50~200 mg/d)已经证明对其他类型的周期性麻痹有效,也成功地应用于一些 ATS 患者中<sup>[1,12,14]</sup>。对于磺胺类药物过敏患者不能服用 CAI,服用 CAI 而导致肾结石的患者,可以考虑使用保钾利尿剂如螺内酯(23~100 mg/d)或氨苯蝶啶(25~100 mg/d)代替。对一些药物不敏感的患者,可联合使用 CAI 和保钾利尿剂治疗。同时,ATS 患者可以给予适当补钾以防止低钾血症导致 QT 延长,从而降低心律失常的发生概率。

#### 4.2 心律失常治疗

ATS 患者多伴有心律失常,但患者症状与心电图表现常呈现不一致性。ATS 虽然频发室早与非持续性多形性室速等室性心律失常,却很少发生扭转性室性心动过速(TDP)及室颤等影响血流动力学的心律失常,与其他类型 LQTS 相比其晕厥及猝死发生率低<sup>[2,8,10,15]</sup>。

ATS 患者中,影响 QT 间期、突发室速及扭转性室速的因素是多方面的。包括各种情绪激动,如情绪压抑、愤怒、恐惧或惊吓导致肾上腺素分泌增加而触发。同时药物也是主要的诱发因素:(1)心血管药物:一般认为治疗心脏的药物,尤其是延长动作电位时程的抗心律失常药物增加危险性。如:Ia 类抗心律失常药物(奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺);III 类抗心律失常药物(索他洛尔、伊布利特、阿

齐利特、多非利特、胺碘酮、氟哌啶醇);非选择性钙通道阻断剂;某些血管活性药物(可卡因、肾上腺素能受体阻断剂、吡哌拉明、西地那非)等。(2)非心脏药物:抗组胺药,特非那定和阿斯咪唑阻滞心脏钾通道,延长复极;大环内脂类药,红霉素直接阻滞  $I_{K1}$ ;三环抗抑郁剂可致 QT 间期延长;喹诺酮类药物(格帕沙星、莫西沙星);抗真菌药物,酮康唑,其他咪唑类,抑制细胞色素酶 P450 的干扰而延长 QT 间期药物的代谢,另外酮康唑直接阻滞克隆的钾通道;抗疟疾药,奎宁引起 QT 间期延长。对已经证实的及新的可促心律失常危险的药物需要提高警惕,应用时避免可能延长 QT 间期的合并用药,避免相互干扰代谢和排泄的药物同用,避免低钾和心动过缓<sup>[16]</sup>。

标准的治疗包括  $\beta$  受体阻滞剂,普萘洛尔是目前最常用的药物,2~3 mg/kg 每日剂量,主要治疗目标为运动平板试验心率不超过 130 次/分。钙拮抗剂,氨氯地平、硝苯地平、氟卡尼成功应用于 ATS1 仅有个例报道<sup>[17-19]</sup>。同样,钠通道阻滞剂在临床上有效地应用尚无报道。对于  $\beta$  受体阻滞剂治疗无效的顽固性患者,可考虑起搏器和置入型心律转复除颤器治疗。起搏器提高基础心率可以有效地减少患者 TDP 的发生率及其导致的心源性猝死,但不能降低 TDP 的发生频率,因此联合  $\beta$  受体阻滞剂仍然被推荐。左侧心交感神经切除术,可用于  $\beta$  受体阻滞剂和起搏治疗无效而反复发作的患者<sup>[1]</sup>。

## 5 结语

ATS 是一种罕见的离子通道疾病,主要表现为常染色体遗传或散在个体突变。突变的 KCNJ2 编码内向整流通道 Kir2.1,从而导致其特征性临床表现。成功治疗 ATS 需要同时干预治疗周期性麻痹和心脏受累征象,目前是基于已知周期性麻痹和 LQTS 有效的治疗方法,但并不是治疗该病独特病理生理的最佳选择,进一步的治疗研究仍有待更多的相关研究。

## 参考文献

- [1] Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features [J]. *Ann Neurol*, 1994, 35(3):326-330.
- [2] Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome [J]. *Cell*, 2001, 105(4): 511-519.
- [3] Donaldson MR, Jensen JL, Tristani-Firouzi M, et al. PIP2 binding residues of Kir2.1 are common targets of mutations causing Andersen syndrome [J]. *Neurology*, 2003, 60(11): 1811-1816.
- [4] Ptacek LJ, George AL Jr, Griggs RC, et al. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis [J]. *Cell*, 1991, 67(5):1021-1027.
- [5] Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype [J]. *Circulation*, 2005, 111(21):2720-2726.
- [6] Bendahhou S, Donaldson MR, Plaster NM, et al. Defective potassium channel Kir 2.1 trafficking underlies Andersen-Tawil syndrome [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(51): 51779-51785.
- [7] Tester DJ, Arya P, Will M, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(7):800-805.
- [8] Morita H, Zipes DP, Morita ST, et al. Mechanism of U wave and polymorphic ventricular tachycardia in a canine tissue model of Andersen-Tawil syndrome [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(3):510-518.
- [9] Schoonderwoerd BA, Wiesfeld AC, Wilde AA, et al. A family with Andersen-Tawil syndrome and dilated cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(11): 1346-1350.
- [10] Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome) [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(3):381-388.
- [11] Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(3):663-668.
- [12] Canun S, Perez N, Beirana LG. Andersen syndrome autosomal dominant in three generations [J]. *Am J Med Genet*, 1999, 85(2):147-156.
- [13] Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, et al. N of 1 randomized trials for investigating new drugs [J]. *Control Clin Trials*, 1990, 11(2): 88-100.
- [14] Sansone V, Griggs RC, Meola G, et al. Andersen's syndrome: a distinct periodic paralysis [J]. *Ann Neurol*, 1997, 42(3):305-312.
- [15] Tawil R, McDermott MP, Brown R Jr, et al. Randomized trials of dichlorophenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis [J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(1): 46-53.
- [16] Tsuboi M, Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7) [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(3): 328-335.

- [17] Sumitomo N, Shimizu W, Taniguchi K, et al. Calcium channel blocker and adenosine triphosphate terminate bidirectional ventricular tachycardia in a patient with Andersen-Tawil syndrome[J]. Heart Rhythm, 2008, 5(3):498-499.
- [18] Fox DJ, Klein GJ, Hahn A, et al. Reduction of complex ventricular ectopy and improvement in exercise capacity with flecainide therapy in Andersen-Tawil syndrome [J]. Europace, 2008, 10(8):1006-1008.

- [19] Pellizzón OA, Kalaizich L, Ptáček LJ, et al. Flecainide suppresses bidirectional ventricular tachycardia and reverses tachycardia-induced cardiomyopathy in Andersen-Tawil syndrome [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008, 19(1):95-97.

(收稿: 2009-06-18 修回: 2009-09-30)

(本文编辑: 朱 映)

## • 病例报告 •

# 原发室性心动过速导致肌钙蛋白升高 1 例

臧 璞 汤学超 章建梁

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.01.019

患者, 男性, 62 岁, 因反复发作性胸闷 8 个月入院。患者 8 个月前突发胸闷、心悸、胸骨后压迫感。在当地医院查心电图提示宽 QRS 波群心动过速, 肌钙蛋白  $1.83 \mu\text{g/L}$ , 经药物转复恢复窦性心律。此后上述症状反复发作, 1 个月前在我院行冠脉造影, 显示冠状动脉均无狭窄。患者因心动过速再次发作就诊。既往有吸烟史 30 余年, 每日 10 支, 高血压病史 5 年, 血压最高达 150/110 mmHg, 平日血压控制不详。查体: 血压 130/80 mmHg, 神志清楚, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 心界不大, 心率 180 次/分, 律齐, 各瓣膜区未闻及杂音, 双下肢无水肿。心电图示宽 QRS 心动过速 (见图 1)。肌钙蛋白  $0.92 \mu\text{g/L}$ 。心肌酶谱阴性。予注射心律平 70 mg 后未能转复。行心内电生理检查, 提示左室室速, 机械刺激转为窦性心律, 行室速射频消融治疗成功。术后予抗血小板聚集、控制血压等治疗后好转出院。

**讨论** 肌钙蛋白是心肌损伤敏感而特异的标志物, 可以反映微灶心肌坏死, 在诊断急性心肌梗死及筛选冠脉严重病变时有较高临床价值。肌钙蛋白升高不只见于严重心肌缺血导致的心肌损伤, 心肌炎、心包炎、严重瓣膜病、消化道出血、脓毒血症、肺栓塞及过度运动等多种情况下均可引起肌钙蛋白水平升高<sup>[1]</sup>。本例患者经电生理检查确诊为室性心动过速, 行冠脉造影及心脏彩超等相关检查除外冠心病、心肌病及瓣膜病等。肌钙蛋白水平的升高提示室性心动过速造成了微小心肌损伤, 可能与心动过速引起肌纤维拉长有关。其他可能的原因包括血管痉挛, 反复发作的心动过速导致心肌需氧量增加以及舒张期缩短导致心肌供血不足等, 而心动过速持续时间似

乎与肌钙蛋白升高的程度无明显关系<sup>[2]</sup>。

心肌梗死急性期易并发室性心律失常, 且多伴有肌钙蛋白水平的升高, 故该患者极易被误诊为心肌梗死。对于表现为室性心动过速者, 应积极排除包括冠心病等器质性心脏病的可能性, 应根据患者病史、临床表现及其他相关检查作出诊断。

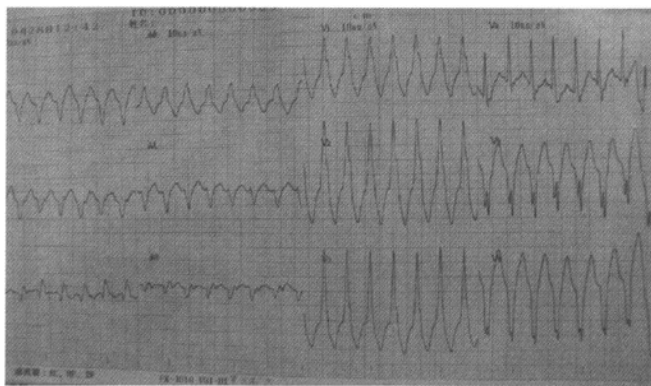


图 1 心电图示室性心动过速, 心率 180 次/分

## 参 考 文 献

- [1] Mahajan N, Mehta Y, Rose M, et al. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2006, 111(3): 442-449.
- [2] Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, et al. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries [J]. Int J Cardiol, 2005, 102(3): 521-522.

(收稿: 2009-06-12 修回: 2009-08-17)

(本文编辑: 丁媛媛)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院心内科