

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181438

正常血钾型周期性麻痹 1 例报告

李笑笑, 吴旭青, 范 薇*

复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

[关键词] 正常血钾型周期性麻痹; 离子通道病; 长时运动试验

[中图分类号] R 746.3 [文献标志码] B

Normokalemic periodic paralysis: case report

LI Xiao-xiao, WU Xu-qing, FAN Wei*

Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] normokalemic periodic paralysis; channelopathy; long exercise test

1 病例资料

1.1 一般资料 患者男性, 49 岁, 因“反复发作性四肢乏力 10 余年、加重 5 个月余”于 2017 年 10 月 12 日入院。患者 10 余年前开始无明显诱因下反复出现肢体乏力, 主要累及双下肢, 偶有双上肢受累, 主要表现为独自行走困难, 平地行走需扶墙, 不能上下楼, 双上肢不能持重物(如饭碗), 但可勉强自行持筷吃饭, 每次持续 2~3 h 开始缓解, 2 d 左右症状可完全缓解; 约每年发作 1 次, 发作间期患者无其他不适。期间被诊断为短暂性脑缺血发作, 予以阿司匹林抗血小板、辛伐他汀降脂治疗, 但患者四肢乏力症状仍反复发作; 入院前 5 个月起, 患者发作次数明显增加, 症状较前加重, 发作时不能独自行走, 每次持续数分钟至 3 h 可缓解, 无意识丧失、肢体抽搐、吞咽困难、肌肉酸痛、晨轻暮重、肢体麻木等不适。既往否认高血压、糖尿病、心脏病、甲状腺功能亢进等病史; 既往有长期大量吸烟史, 每日约 40 支; 否认酗酒史; 否认阳性家族史。

1.2 诊治经过 患者 2017 年 10 月于我院就诊, 入院神经系统体检: 神志清楚, 髂腰肌肌力 V 级, 余无明显阳性体征。肝肾功能、甲状腺功能、肌酶、肿瘤标志物、肾素-血管紧张素系统、皮质醇、促肾上腺皮质激素水平均正常, 入院时血钾 3.8 mmol/L, 其他电解质(包括钠、氯、钙、磷、镁)水平均正常。甲状腺及甲状腺血管超声: 甲状腺双侧叶囊实性占位, 考虑增生结节可能。腰椎磁共振平扫: 腰 4~5 椎间

盘膨隆、腰 5~骶 1 椎间盘轻度膨隆, 腰椎轻度退变。肌电图+神经传导速度+长时运动试验: 肌电图、神经传导速度未见异常, 长时运动后 35 min 时拇短展肌复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅和曲线下面积较基线显著减小, 提示肌膜离子通道损害电生理表现, 符合周期性麻痹(表 1)。动态心电图: 未见明显异常。

表 1 患者长时运动试验(左 Motor 尺神经)

时间点	波幅/mV	曲线下面积/ms×mV
基线	9.1	27.5
运动后即刻	9.7	31.7
1 min	9.9	29.6
2 min	9.8	28.0
3 min	9.6	26.7
4 min	9.6	26.1
5 min	9.6	25.6
10 min	9.1	23.7
15 min	8.7	22.3
20 min	7.1	19.3
25 min	6.2	17.5
30 min	5.5	15.7
35 min	4.1	12.9
40 min	3.0	10.4

诊断考虑正常钾型周期性麻痹(normokalemic periodic paralysis, NPP), 嘱其避免进食含钾多的食物、过劳及寒冷, 同时予以辅酶 Q₁₀、B 族维生素治

[收稿日期] 2018-12-19

[接受日期] 2019-03-29

[作者简介] 李笑笑, 硕士, 住院医师. E-mail: li.xiaoxiao@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: fan.wei@zs-hospital.sh.cn

疗。患者于2017年10月18日午餐后及10月21日各发作1次双下肢无力,表现为不能上楼梯,可行走,诉有双侧腓肠肌疼痛。查体:双下肢髂腰肌肌力Ⅳ级,双下肢肌张力正常,腱反射(++),急查血钾分别为3.8 mmol/L、4.2 mmol/L,其他电解质均正常,约3 h后患者症状缓解。

2 讨论

2.1 概述 周期性麻痹是一种与骨骼肌肌膜离子通道损害相关的疾病,根据发作期血清钾的水平,可分为高血钾型周期性麻痹、NPP及低血钾型周期性麻痹。20世纪60年代Poskanzer等^[1]首先提出并描述了NPP。NPP是一种常染色体显性遗传病,可散发,较少见,常见的临床表现为发作性四肢或部分肌肉瘫痪,多在10岁之前发病,症状可持续数小时至数天,发作期血钾水平正常,诱发因素包括限制钠盐、补充钾盐、运动、精神紧张、寒冷等。此型是否存在一直存在争议。由于部分NPP和高血钾型周期性麻痹有相同的基因突变^[2],两者在临床表现方面有一定的相似性^[3],且有些高血钾型周期性麻痹患者在发作期血钾水平也正常^[4]。因此有学者认为NPP是高血钾型周期性麻痹的一种变异类型,而非一种独立的疾病。然而,并非所有NPP都会发生与高血钾型周期性麻痹相同的突变,有些学者认为至少部分NPP与高血钾型周期性麻痹可能为同一疾病^[3]。有研究显示,NPP的某些基因突变位点也可导致低血钾型周期性麻痹^[5-6],因此,NPP也可能是低血钾型周期性麻痹的变异类型。

2.2 病因及发病机制

2.2.1 基因突变 NPP通常被认为是一种常染色体显性遗传性疾病,目前已发现诸多与NPP相关的基因突变位点,包括骨骼肌钠离子通道 α 亚单位基因(SCN4A)的6个突变位点(R675G/Q/W^[7]、V781I^[8-9]、M1592V^[9]、R1129Q^[5]、G974A^[10]和L1126I^[10])及骨骼肌二氢嘧啶敏感性钙离子通道 α 亚单位基因(CACNA1S)的1个突变位点(R1242G^[11])。基因突变改变门控通道,从而削弱动作电位的产生而导致肌无力的发生。SCN4A的突变基因在去极化时产生1个门控孔电流,该电流在电压感受器激活和慢失活状态下被激活,而在细胞膜超极化时失活。在膜处于静息状态时,门控孔电流导致钠离子内流增加,在动作电位期间使肌纤维去极化,动作电位消失,最终导致肌无力^[12]。也

有学者^[13]认为,某些基因突变可增加离子通道的激活或失活,从而启动通道的异常电生理活动,导致患者发作性肌无力。CACNA1S基因突变位点位于电压门控钙离子通道结构域Ⅳ S4区第3个精氨酸位点。该基因突变在肌纤维去极化时会产生1个外向门控孔电流,该电流使动作电位时限延长、幅度减小,从而导致肌肉的兴奋性降低,引起肌无力症状;此外,在长期去极化刺激下还会产生1个内向门控电流,在没有动作电位的情况下,该电流使肌纤维去极化诱发钙离子释放,引起肌肉收缩^[11]。

2.2.2 甲状腺功能亢进(甲亢) 甲亢主要引起低钾型周期性麻痹^[14],这可能是由于甲状腺激素可提高组织对 β 肾上腺素能刺激的反应性及甲状腺激素增加骨骼肌细胞膜表面钠-钾-ATP酶的活性^[15],导致细胞外的钾离子快速大量地转移至细胞内^[16],进而可能引起肌细胞膜超极化,以及肌纤维的相对无反应性。近年来,甲亢导致NPP病例也有报道^[17-19],其发病机制可能不依赖于细胞内钾离子的转运^[18],但仍有待进一步研究。因此,对发作性肌无力的患者,即使发作期间血钾水平正常,对其进行甲状腺功能检查也非常重要。

2.3 诊断 NPP的诊断主要依据临床表现、血清钾水平的改变及辅助检查,其中辅助检查主要包括神经电生理和基因检查。运动可诱发或加重肌无力,因此运动试验对于NPP的诊断较为重要。长时运动试验阳性是指肌肉收缩至少2 min后即刻出现CMAP波幅轻微升高,在运动后30~40 min出现波幅进行性衰减40%以上。长时运动试验阳性在周期性麻痹患者中占70%~80%^[20]。该患者的长时运动试验符合长时运动试验阳性变化特点(表1)。近年有学者提出了性别对运动试验的影响,认为男女运动试验CMAP波幅衰减的参考值分别为46.8%和26.9%时,敏感性更高^[21]。也有研究^[22]发现,不同基因突变导致的周期性麻痹的运动试验具有不同的特点,这或许可以指导周期性麻痹的分子学诊断。因此,运动试验是诊断周期性麻痹的一个重要工具。

2.4 治疗

2.4.1 对症治疗 发作期:发作期予以大剂量0.9%氯化钠液静脉滴注、10%葡萄糖酸钙静脉注射或口服钙片、补充食盐^[23];发作间期:主要避免诱因,如进食含钾丰富的食物、过度劳累、寒冷等;可予以乙酰唑胺口服。研究^[24]认为,辅酶Q₁₀可以减

少周期性麻痹发作的频率。

2.4.2 对因治疗 对于甲亢患者,首先应控制甲亢;在甲亢得到控制前,予以非选择性 β 受体阻滞剂(如普萘洛尔)以改善症状并预防周期性麻痹再发^[18]。此外,还应避免高碳水化合物饮食、过劳、寒冷等^[19]。

2.5 小结 本例患者无家族遗传史,为散发病例,主要表现为反复发作性四肢肌肉瘫痪,发作无明显诱因,发作期血钾水平正常,长程运动试验提示肌膜离子通道损害的电生理表现,符合周期性麻痹。本例患者症状一般持续2~3 h自行缓解。该患者症状典型,结合辅助检查结果,诊断为NNP。由于患者甲状腺功能正常,推测病因可能为基因突变,但该患者未能完善相关基因检测。

参考文献

[1] POSKANZER D C, KERR D N. A third type of periodic paralysis, with normokalemia and favourable response to sodium chloride[J]. *Am J Med*, 1961, 31: 328-342.

[2] CHINNERY P F, WALLS T J, HANNA M G, et al. Normokalemic periodic paralysis revisited: does it exist? [J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(2): 251-252.

[3] 郭秀海, 吴卫平, 朱克, 等. 正常血钾型周期性麻痹与高钾型周期性麻痹关系的基因研究[J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36(6): 428-432.

[4] SONG Y W, KIM S J, HEO T H, et al. Normokalemic periodic paralysis is not a distinct disease[J]. *Muscle Nerve*, 2012, 46(6): 914-916.

[5] HONG D, LUAN X, CHEN B, et al. Both hypokalaemic and normokalaemic periodic paralysis in different members of a single family with novel R1129Q mutation in SCN4A gene [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 703-704.

[6] LIU X L, HUANG X J, LUAN X H, et al. Mutations of SCN4A gene cause different diseases 2 case reports and literature review[J]. *Channels (Austin)*, 2015, 9(2): 82-87.

[7] VICART S, STERNBERG D, FOURNIER E, et al. New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis [J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2120-2127.

[8] 郭秀海, 吴卫平, 张雁华, 等. 正常血钾型周期性麻痹存在 SCN4A 基因 V781I 突变[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21(6): 566-569.

[9] XIU HAI G, WEIPING W, KE Z, et al. Mutations of sodium channel alpha-subunit genes in Chinese patients with normokalemic periodic paralysis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 653-661.

[10] CAO L, LI X, HONG D. Normokalemic periodic paralysis

with involuntary movements and generalized epilepsy associated with two novel mutations in SCN4A gene [J]. *Seizure*, 2015, 24: 134-136.

[11] FAN C, LEHMANN-HORN F, WEBER M A, et al. Transient compartment-like syndrome and normokalaemic periodic paralysis due to a Ca(v)1.1 mutation [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 12): 3775-3786.

[12] SOKOLOV S, SCHEUER T, CATTERALL W A. Depolarization-activated gating pore current conducted by mutant sodium channels in potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(50): 19980-19985.

[13] 吴磊, 吴卫平, 颜光涛, 等. 正常血钾型周期性麻痹 SCN4A 基因 R675Q 新突变细胞模型的建立及初步研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(6): 629-632.

[14] MANOUKIAN M A, FOOTE J A, CRAPO L M. Clinical and Metabolic Features of Thyrotoxic Periodic Paralysis in 24 Episodes [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(6): 601-606.

[15] RHEE E P, SCOTT J A, DIGHE A S. Case 4-2012: a 37-year-old man with muscle pain, weakness, and weight loss [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 553-560.

[16] KUNG A W. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2490-2495.

[17] WU C C, CHAU T, CHANG C J, et al. An unrecognized cause of paralysis in ED: thyrotoxic normokalemic periodic paralysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2003, 21(1): 71-73.

[18] UNGPRASERT P, AMMANAGARI N, LEEAPHORN N, et al. A rare case of thyrotoxic periodic paralysis with normokalemia [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(2): 146.

[19] CHAKRABARTI S. Normokalemic thyrotoxic periodic paralysis with preserved reflexes- a unique case report [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(2): Od05-06.

[20] MCMANIS P G, LAMBERT E H, DAUBE J R. The exercise test in periodic paralysis [J]. *Muscle Nerve*, 1986, 9(8): 04-710.

[21] JIN J, HU F, LI M, et al. Long exercise test in the interattack period of periodic paralysis: a useful and sensitive diagnostic tool [J]. *J Clinl Neurophysiol*, 2017, 34(6): 497-501.

[22] FOURNIER E, ARZEL M, STERNBERG D, et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies [J]. *Ann Neurol*, 2004, 56(5): 650-661.

[23] 柯青. 原发性周期性麻痹基因诊断与治疗进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(6): 471-478.

[24] DA Y, LEI L, JURKAT-ROTT K, et al. Successful treatment of periodic paralysis with coenzyme Q₁₀: two case reports [J]. *Acta Myol*, 2016, 35(2): 107-108.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军