

·临床研究·

## 伴有酸中毒的家族性低钾型周期性瘫痪诊疗分析

劳国娟, 王成芷, 李娜, 黄楚霖, 陈映娜, 肖辉盛, 孙侃, 任萌  
(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科, 广东广州 510120)

**摘要:**【目的】探讨伴有酸中毒的家族性低钾型周期性瘫痪的诊断和治疗。【方法】分析先证者病史、临床表现、实验室检查和影像学特点,详细调查家系患病情况,应用二代测序技术检测低钾血症相关致病基因位点,对国内外相关文献进行归纳总结。【结果】明确诊断先证者为家族性低钾型周期性瘫痪,先证者的 *SCN4A* 基因有1个杂合突变,为 c.2006G>A,导致氨基酸改变 p.R669H。先证者的祖父、父亲和伯伯存在相同变异。【结论】伴酸中毒的家族性低钾型周期性瘫痪罕见,容易误诊为肾小管酸中毒,临床上要提高警惕。*SCN4A* 基因 c.2006G>A 突变是该家系发病的分子基础。不同基因突变的临床表型存在差异,基因筛查有助诊断分型和治疗方案选择。

**关键词:**低钾型周期性瘫痪; *SCN4A* 基因; 突变; 家系报道

中图分类号: R589.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2023)03-0479-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0315

### Diagnosis and Treatment of Familial Hypokalemic Periodic Paralysis with Acidosis

LAO Guo-juan, WANG Cheng-zhi, LI Na, HUANG Chu-lin, CHEN Ying-na, XIAO Hui-sheng,  
SUN Kan, REN Meng

(Department of Endocrinology and Metabolism, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou  
510120, China)

Correspondence to: REN Meng; E-mail: renmeng@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】To investigate the diagnosis and treatment of familial hypokalemic periodic paralysis with acidosis.【Methods】The proband's medical history, clinical manifestations, laboratory examinations and imaging characteristics were retrospectively analyzed, and prevalence situation of family members was investigated in detail. Next generation sequencing technology was used to detect the pathogenic gene loci related to periodic paralysis, and the relevant literatures were summarized.【Results】The proband was definitely diagnosed as familial hypokalemic periodic paralysis. There was a heterozygous mutation in the *SCN4A* gene of the proband, which was c.2006G>A, resulting in amino acid changes R669H. The proband's grandfather, father and uncle shared the same variation.【Conclusions】Familial hypokalemic periodic paralysis with paroxysmal acidosis is rare, which is easily misdiagnosed as renal tubular acidosis. c.2006G>A mutation in *SCN4A* gene is the molecular basis of the disease in this family. The clinical phenotypes of different gene mutations are different, and gene screening is helpful for diagnosis and treatment.

**Key words:** hypokalemic periodic paralysis; *SCN4A*; mutation; family study

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(3): 479-484]

收稿日期: 2022-11-04

基金项目: 广东省代谢性疾病(糖尿病)临床医学研究中心项目(2020B1111170009); 广州市代谢性疾病重点实验室项目(202102100004); 广东省基础与应用基础研究区域联合基金(2020A1515110963); 广州市科技基础与应用基础研究项目(202102020261)

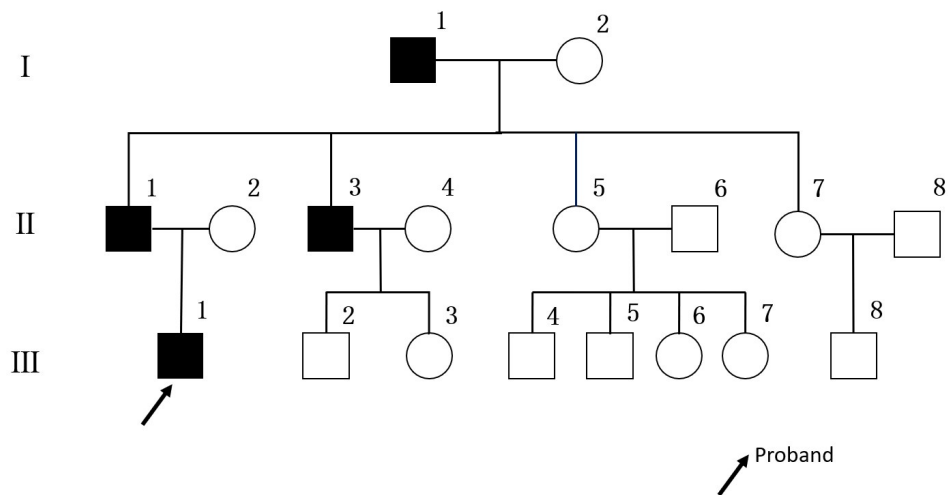
作者简介: 劳国娟, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: laogj@mail.sysu.edu.cn; 王成芷, 共同第一作者, 医师, 硕士生导师, E-mail: 378755882@qq.com; 任萌, 通信作者, 主任医师, 博士生导师, E-mail: renmeng@mail.sysu.edu.cn

原发性低钾型周期性瘫痪(hypokalemic periodic paralysis, HOKPP)是一种罕见的常染色体显性遗传性离子通道疾病,发病率为1/10万,临床特征为周期性发作的骨骼肌迟缓性瘫痪伴低血钾,严重的患者出现呼吸肌麻痹,恶性心律失常甚至死亡,是临床急重症之一<sup>[1-3]</sup>。不同基因突变的临床表型存在差异。本研究报道一例由SCN4A基因p.R669H突变所致的低钾型周期性瘫痪家系,该家系以发作性肌无力、低钾血症伴酸中毒为特征,长期误诊为肾小管酸中毒。目前国内尚未有类似家系报道,现就其临床及分子遗传学特点进行探讨分析,为该病的早期正确诊断和改善预后提供资料。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象和临床资料

一个伴发作性酸中毒的家族性低钾型周期性瘫痪家系,先证者为第3代男性,16岁。3代有发作性肌无力伴“低钾血症”患者4人(图1)。对先证者和家系进行详细病史询问,进行全面、规范的体格检查,完整收集实验室检查和影像学资料,仔细分析检查结果和进行病因鉴别,并结合文献报道总结临床特点、基因突变位点及特征。本研究符合伦理要求,已获得医院伦理委员会批准。所有研究对象均知情同意并自愿参加本研究。



Pedigree of the proband with hypokalemic periodic paralysis. The proband (III 1) and his three family members had presented with episodes of flaccid paralysis accompanied by low serum potassium

图1 先证者的家系图

Fig. 1 Pedigree of the proband

### 1.2 方法

临床指标测定:血生化指标由中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科实验室及生化实验室检测。其中,血电解质、血糖、血脂、肝肾功能等采用全自动生化仪测定。血气分析采用血气分析仪测定。血清皮质醇、血浆促肾上腺皮质激素、血清游离甲状腺素、血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清促甲状腺素、血浆肾素活性、血浆醛固酮等采用化学发光法(全自动化学发光免疫分析仪)测定。

DNA 测序分析:本研究中低钾血症相关基因测序检测由广州金域医学检验中心有限公司完成。本检测主要关注1782个与内分泌系统遗传病相关的核基因突变。经受检者同意及签署知情同意书

后,提取先证者及家系成员基因组DNA,对相关基因的外显子进行目标区域捕获,使用Novaseq 6000测序仪(Illumina, 美国)高通量模式,进行双端150bp(Pair End 150bp, PE150)测序。以hg19作为核基因的参考序列,对核基因的点突变和CNV(拷贝数变异)进行分析。对于先证者检出的基因突变位点设计PCR引物,在其家庭成员基因组中进行Sanger测序验证检测。

## 2 结果

### 2.1 临床资料特征

先证者,男,16岁,因“发作性肌无力3年,加重

2月”入院。患者3年前开始反复于饱餐后,夜间或凌晨出现四肢无力,严重时出现全身瘫痪,尿潴留,无意识障碍、胸闷、心悸、呼吸困难。多次查血钾降低,2.0~3.0 mmol/L,伴二氧化碳结合力(CO<sub>2</sub>CP)13~18 mmol/L。每1~2月发作一次。多家医院诊断“肾小管酸中毒”,经静脉及口服补钾治疗(补钾量6~10 g/次),症状持续5 h~2 d缓解。近2月症状频发、加重,为进一步诊治入院。患者自起病以来,无怕热、多汗、手抖、多食、易饥,无头痛、头晕,无肌肉、关节痛,无尿频、尿急、尿痛、多尿,无夜尿,大便正常,体质量无明显改变。既往无高血压及其它病史,否认服用中药、利尿剂等药物。吸烟3年,平均1包/d。未婚未育。家族史:祖父、父亲、伯父均有肌无力发作和“低钾血症”,均为青少年时期发病,中年后症状减轻;父亲现年45岁,每年发作2~3次,肌无力症状较轻,能自行缓解。爷爷60岁后症状消失,但手术应激时查血钾<3.5 mmol/L(表1)。祖母、大姑和二姑及其子女、伯父的子女均无异常(图1)。

入院查体:体温36.8℃,脉搏69次/min,呼吸18次/min,血压134/74 mmHg。神清,发育正常,无龋齿,甲状腺未触及肿大。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心率69次/min,律齐,各瓣膜区未闻及杂音。腹软,无压痛、反跳痛,未及包块,肝、脾肋下未触及,肝肾区无叩痛。双下肢无浮肿。双侧膝反射、跟腱反射正常,病理征未引出,四肢肌力5级,肌张力正常。无肌肉压痛,面神经叩击征(-),束臂加压试验(-)。

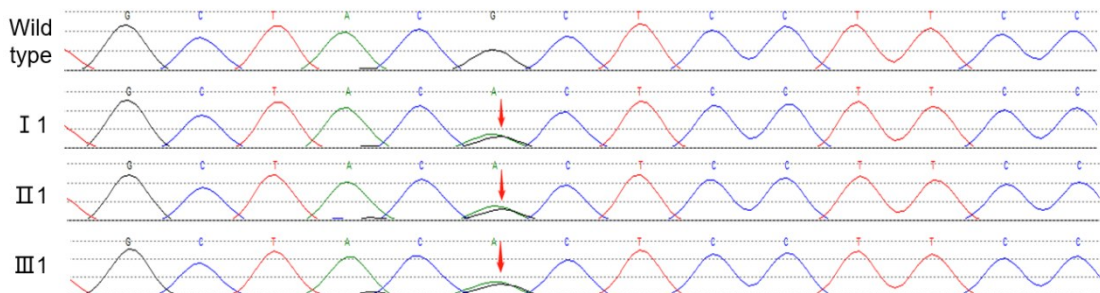
实验室和辅助检查:尿常规:比重1.016(正常范围:1.015~1.025),PH 5.8(正常范围:4.5~8.0),

其他尿液成分检查未见异常;血钾3.82 mmol/L(正常范围:3.5~5.3 mmol/L),同步24 h尿钾38.43 mmol/24 h;CO<sub>2</sub>CP 18 mmol/L(正常范围:22~31 mmol/L);血钠、氯、镁、钙正常,肝肾功能、血糖、血脂、甲状腺功能、血清皮质醇未见异常;血浆醛固酮(基础卧位)170 ng/L(正常范围:30~160 ng/L),血浆肾素活性(基础卧位)7.53(正常范围:0.15~2.33 ng•mL<sup>-1</sup>•h<sup>-1</sup>);血浆醛固酮(基础立位)308 ng/L(正常范围:70~300 ng/L),血浆肾素活性(基础立位)17.84(正常范围:0.1~6.56 ng•mL<sup>-1</sup>•h<sup>-1</sup>)。胸片、心电图、腹部和甲状腺彩超、心脏彩超、肾上腺CT等未见异常。

入院第4天患者夜宵进食甜面包,凌晨2:40突发四肢乏力,全身瘫痪,尿潴留。血压130/80 mmHg,神志清,心、肺、腹查体无明显异常,四肢肌力1级,肌张力降低。血钾2.40 mmol/L,CO<sub>2</sub>CP 14 mmol/L;血气分析:pH 7.277,二氧化碳分压4.62 Kpa,实际碳酸氢根浓度16.2 mmol/L,实际碱剩余-9.6 mmol/L。尿钾/尿肌酐为2.1 mmol/mmol。心电图示窦性心动过缓(56次/min),U波明显。诊断:低钾血症周期性麻痹,予静脉及口服补钾(10.5 g),12 h后复查血钾4.48 mmol/L,CO<sub>2</sub>CP 22 mmol/L。患者症状缓解,四肢肌力5级,肌张力恢复正常。复查心电图未见异常。

## 2.2 测序结果

先证者和有症状的家系成员携带SCN4A基因的c.2006G>A(p.R669H)突变(图2),导致第12外显子第669位的精氨酸被组氨酸所替代。遗传方式符合常染色体显性遗传。



There was a heterozygous mutation in the *SCN4A* gene of the proband( III 1), which was c.2006G>A, resulting in amino acid changes R669H. The proband's father( II 1) and grandfather( I 1) shared the same variation. The red arrow indicates the point of mutation.

图2 SCN4A c.2006G>A(p.R669H)测序图

Fig. 2 Sequencing results of the *SCN4A* gene

表1 先证者及其家属的临床资料和基因型  
Table 1 Clinical and genetic data of the proband and his family

	I 1	II 1	II 3	III 1
Gender	Male	Male	Male	Male
Age at onset/year	25	20	18	13
Main trigger	Overworked, carbohydrate rich meal, surgery	Overworked, carbohydrate rich meal, cold	Overworked, carbohydrate rich meal	Rest after strenuous exercise, carbohydrate rich meal, cold
Frequency	Once/3-6 months, decreased after 45 years old, relief after 60 years old	Once/1-3 months, decreased after 40 years old	Once/1-6 months, decreased after 35 years old	Once/1-2 months at 13 years old, increase to once/1-4 weeks after 16 years old
Muscle strength at attack (0~5)	4	3~4	4	0~4
Urine retention	No	No	No	Yes
Potassium level at attack/ (mmol/L)	3.0~3.5	3.0~3.5	3.3~3.5	2.0~3.0
CO <sub>2</sub> CP level at attack/ (mmol/L)	16~22	16~20	—	13~18
Duration/h	4~24	6~30	4~24	5~48
Genotype	p.R669H	p.R669H	p.R669H	p.R669H

### 3 讨论

#### 3.1 病因鉴别分析

肌无力和低钾血症是本例先证者及家系患者突出的临床表现。低钾血症病因复杂多变,容易漏诊和误诊。严重的低钾血症可致呼吸肌麻痹、恶性心律失常,甚至死亡。因此,对低钾血症患者仔细进行病因鉴别尤显重要。

本例患者胃纳正常,无大汗、呕吐、腹泻,不支持皮肤、胃肠道丢钾;无利尿剂用药史,虽多次尿钾 >20 mmol/L,但留取 24 h 尿钾期间,血钾正常,且发作低钾血症时,尿钾/尿肌酐 < 2.5 mmol/mmol,可以排除肾性失钾<sup>[1]</sup>。患者无过多、过快补液而未及时补钾病史,排除稀释性低钾血症。因此,低钾原因为体内转移所致。

转移性低钾血症常见病因有胰岛素过量、β<sub>2</sub>肾上腺素能受体激活、细胞外 pH 值升高和低钾型周期性麻痹等<sup>[2]</sup>。该患者无糖尿病、哮喘、碱中毒、甲亢史,无使用胰岛素、β<sub>2</sub>受体激活剂等药物史,

甲状腺功能正常,可排除药物、甲亢所致低钾血症。先证者祖父、父亲、伯父均有肌无力发作和“低钾血症”,提示为家族性病变,经相关致病基因位点测序,明确为 *SCN4A* 基因的 c.2006G>A (p.R669H) 突变。由此,患者及家系患者明确诊断为家族性低钾型周期性麻痹。

本例先证者及家系患者发作诱因、频率、缓解特点等与文献报道相似,但临床表现除发作性肌无力、低钾血症、尿潴留外,还出现明显的代谢性酸中毒,被长期误诊为肾小管酸中毒,国内外尚未有类似家系报道。患者临床表型的差异与基因突变类型有关。本例患者为 *SCN4A* 基因 c.2006G>A (p.R669H) 突变,第 12 外显子第 669 位的精氨酸被组氨酸所替代。精氨酸被组氨酸替代的钠离子通道, pH 值下降可显著缓解其失活缺陷,而引起肌肉细胞功能缺陷的自动补偿<sup>[2]</sup>,酸中毒可能是这类型基因突变患者症状发作时机体的一种代偿性保护反应。伴酸中毒的低钾血症患者很容易被误诊为肾小管酸中毒,临床上要提高警惕,基因检测有助于

早期明确诊断。

### 3.2 家族性低钾型周期性瘫痪发病的分子基础和临床特征

家族性低钾型周期性瘫痪(familial hypokalemic periodic paralysis, FPP)是一种罕见的常染色体显性疾病,以肌无力、低钾血症为主要临床表现。患者表现为发作性的局灶或全面性的骨骼肌无力,持续数小时至数天,部分患者伴有肌强直、肌肉疼痛或反复发作后出现持续性的肌肉无力和肌肉萎缩<sup>[3]</sup>。FPP发病率为1/100 000,男性患者多见<sup>[4-6]</sup>,多在儿童或者青少年时期起病,出现症状的年龄为(15.3±9.7)岁<sup>[7]</sup>,15~35岁是发作高峰年龄,35岁以后发作减少,症状减轻。症状多发生在夜间或者凌晨,高碳水化合物、高钠膳食,情绪压力、暴露于寒冷和剧烈运动等诱发。

FPP的致病基因主要是位于1q32.1的电压门控钙通道 $\alpha 1$ 亚单位基因 *CACNA1S* 和位于17q23.3的电压门控钠通道 $\alpha$ 亚单位基因 *SCN4A* 突变。大多数国外报道70%~80%与 *CACNA1S* 基因突变有关,10%与 *SCN4A* 基因突变有关,还有10%~20%患者不存在这2个基因突变。*CACNA1S* 基因存在R1239H/G、R528G/H、R1086C、H916Q、V876E、R897S、R900G、R1086C和R900S等突变。*SCN4A* 基因突变位点位于 *SCN4A* 基因中S4跨膜片段中,以669和672位精氨酸替代最常见<sup>[8-9]</sup>。新近报道24%FPP患者显示p.R669H、p.R672C/H、p.R1132G/Q和p.R1135H *SCN4A* 突变<sup>[10]</sup>。Sasaki等<sup>[11]</sup>报道,在日本,由 *SCN4A* 突变引起的低钾性周期性麻痹占43%,这比以前的报道要高得多,与西方国家先前的报道并不相同,为遗传学以及未来的治疗干预提供了重要信息。

不同基因突变的FPP临床表型存在差异。*CACNA1S* 基因突变的患者表现出较低的血清钾水平、自身的触发因素和较高比例的患者在危机期间表现出呼吸困难<sup>[7]</sup>。陈红丹等<sup>[2]</sup>报道一例 *CACNA1S* 基因c.1582C>G(p.R528G)突变患者,血钾降低同时尿钾达161.1 mmol/24 h,误诊为肾性失钾,由于是转移性低钾,并非体内缺钾所致,因此补钾后出现反跳性高钾血症。*SCN4A* 突变缺乏基因型-表型相关性。同为 *SCN4A* 基因常见的c.2006G>A

(p.R669H)突变的本例患者家系,出现了文献未见报道的发作性酸中毒。Gun Bilgic等<sup>[12]</sup>报道 *SCN4A* 基因上携带T704M突变的土耳其家族患者出现以往文献未报道的幻觉和复视症状。李海燕等<sup>[13]</sup>报道 *SCN4A* 基因c.2458A>T(p.N820Y)突变患者以呕吐为首发症状,伴肌肉酸痛,肌酶明显升高,持续3~5 d后缓解,缓解后长时程运动诱发试验阳性。国内学者刘晓黎等指出家族性低钾型周期性麻痹患者可优先进行 *SCN4A* 基因热点突变筛查。对于伴有发育异常及心律失常的周期性麻痹患者,可优先进行 *KeNJ2* 及 *KeNJ5* 基因筛查<sup>[14]</sup>。

### 3.3 家族性低钾型周期性瘫痪的治疗

FPP的治疗包括避免诱因、预防发作、纠正低钾血症、防治恶性心律失常和呼吸肌麻痹等危及生命的并发症。

患者应保证充足的睡眠,保持心情开朗平和,避免应激、受寒、剧烈运动、劳累;饮食宜低盐、低糖、富含钾食物。

对于转移性低钾血症周期性瘫痪的病人,纠正低血钾过程中,要进行密切的监测和追踪,因为此型低钾血症机体体内钾总量没有明显减少,补钾过多过快容易引起严重医源性高钾血症,建议急性发作期间隔2~4 h复查。

FPP的药物治疗包括保钾利尿剂,如氨苯蝶啶、螺内酯、依普利酮;碳酸酐酶抑制剂(如乙酰唑胺)、二氯苯甲酰胺等,但治疗效果欠佳。文献提示基因突变导致的精氨酸替代为组氨酸的钠离子通道,组氨酸残基可能是乙酰唑胺的治疗靶点。然而,本例患者应用螺内酯治疗无效,乙酰唑胺治疗也无效,发作时仍需口服和静脉补钾缓解症状,提示FPP具有临床及遗传异质性,增加了治疗的难度,需进一步探索有效的治疗方法。

肌无力和低钾血症是FPP的主要临床表现。不同基因突变的FPP患者临床表型存在差异,基因筛查有助诊断分型。*SCN4A* 基因c.2006G>A突变是本例家系发病的分子基础。伴发作性酸中毒的家族性低钾型周期性瘫痪罕见,容易误诊为肾小管酸中毒,临床上要提高警惕,尽早行基因检测,有助于早期诊治、遗传咨询和治疗方案选择。

## 参考文献

- [1] Lin SH, Lin YF, Chen DT, et al. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis [J]. Arch Intern Med, 2004, 164:1561-1566.
- [2] 陈红丹,吴峰芬,牟利军.一例误诊为肾性失钾的家族性低钾型周期性麻痹家系报道[J].中华急诊医学杂志, 2020, 29(2):284-286.  
Chen DH, Wu FF, Mou LJ. A report of familial hypokalemic periodic paralysis misdiagnosed as renal potassium loss [J]. Chin J Emerg Med, 2020, 29(2):284-286.
- [3] Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis [J]. Muscle Nerve, 2018, 57(4):522-530.
- [4] Lapie P, Lory P, Fontaine B. Hypokalemic periodic paralysis: an autosomal dominant muscle disorder caused by mutations in a voltage-gated calcium channel [J]. Neuromuscul Disord, 1997, 7: 234-240.
- [5] Kim JB, Kim MH, Lee SJ, et al. The genotype and clinical phenotype of Korean patients with familial hypokalemic periodic paralysis [J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(6):946-951.
- [6] Maciel RM, Lindsey SC, Dias da Silva MR. Novel etio-pathophysiological aspects of thyrotoxic periodic paralysis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7:657-667.
- [7] Latorre R, Purroy F. Hypokalemic periodic paralysis: a systematic review of published case reports [J]. Rev Neurol, 2020, 71(9):317-325.
- [8] Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, et al. Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis [J]. Neurology, 2009, 72(18):1544-1547.
- [9] 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.
- [10] Brugnoli R, Canioni E, Filosto M, et al. Mutations associated with hypokalemic periodic paralysis: from hotspot regions to complete analysis of *CACNA1S* and *SCN4A* genes [J]. Neurogenetics, 2022, 23(1):19-25.
- [11] Sasaki R, Nakaza M, Furuta M, et al. Mutation spectrum and health status in skeletal muscle channelopathies in Japan [J]. Neuromuscul Disord, 2020, 30(7):546-553.
- [12] Gun Bilgic D, Aydin Gumus A, Gerik Celebi HB, et al. A new clinical entity in T704M mutation in periodic paralysis [J]. J Clin Neurosci, 2020, 78:203-206.
- [13] 李海燕,周晓路,郭纪锋,等. *SCN4A* 基因新突变致低钾性周期性瘫痪一家系分析 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(45):3622-3625.  
Li HY, Zhou XL, Guo JF, et al. A novel mutation of *SCN4A* gene causes hypokalemic periodic paralysis in a Chinese family [J]. Natl Med J China, 2020, 100(45):3622-3625.
- [14] 刘晓黎,黄啸君,沈隽逸,等.原发性低钾型周期性麻痹致病基因筛查及其临床特征分析 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(1):70-74.  
Liu XL, Huang XJ, Shen JY, et al. Screening of pathogenic genes and clinical analysis in patients with primary hypokalemic periodic paralysis [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ (Med Sci), 2016, 36(1):70-74.

(编辑 孙慧兰)