

Сложности клинической диагностики синдрома Андерсена-Тавила с атипичными проявлениями

Колядин Д.А.¹, Федотова Т.В.¹, Кузнецова И.А.²

1 — БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница №1
394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151

2 — ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522 г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Синдром Андерсена-Тавила – редкое аутосомно-доминантное заболевание, при котором развиваются нарушение сердечного ритма, периодический паралич, лицевые и скелетные дизморфии. Вариабельность клинических проявлений усложняет постановку верного диагноза. В статье описывается клинический случай и анализируются особенности течения заболевания у пациента, правильный диагноз которому поставлен благодаря результатам секвенирования.

Ключевые слова: периодический паралич, синдром удлинённого QT-интервала, синдром Андерсена-Тавила

Для цитирования: Колядин Д.А., Федотова Т.В., Кузнецова И.А. Сложности клинической диагностики синдрома Андерсена-Тавила с атипичными проявлениями. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 76-77.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.76-77

Автор для корреспонденции: Колядин Дмитрий Александрович; **e-mail:** messirkda@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Difficulties in clinical diagnosis the atypical form of Andersen-Tawil syndrome

Kolyadin D.A.¹, Fedotova T.V.¹, Kuznecova I.A.²

1 — Voronezh Regional Clinical Hospital
Moskovskii prospekt, 151, Voronezh, 394066, Russia

2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia

Andersen-Tawil syndrome is a rare autosomal dominant disease characterized by periodic paralysis, cardiac dysrhythmias, distinct facial and skeletal characteristics, that may be variably present in the affected members. In the article there is a clinical case with atypical presentations. The correct diagnosis has been done due to results of DNA sequencing.

Keywords: periodic paralysis, long QT syndrome, Andersen-Tawil syndrome

For citation: Kolyadin D.A., Fedotova T.V., Kuznecova I.A. Difficulties in clinical diagnosis the atypical form of Andersen-Tawil syndrome. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 76-77 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.76-77

Corresponding author: Kolyadin Dmitrii; **e-mail:** messirkda@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Синдром Андерсена-Тавила (САТ) или синдром удлинённого QT 7 типа – это редкое заболевание, связанное с мутацией в гене *KCNJ2*, кодирующем α -субъединицы калиевых каналов. Данный синдром составляет 10% всех случаев пароксизмальных миоплегий и встречается с частотой 1:500000 – 1:1000000. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, в 30% описаны мутации *de novo*. К классическим проявлениям относят триаду симптомов: периодические параличи, нарушения сердечного ритма (удлинение интервала QT, желудочковые экстрасисто-

лы, пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии) и дизрафический статус (низкий рост, микроцефалия, гипертелоризм, широкий нос, «треугольное» лицо, низко посаженные уши, скошенный подбородок с гипоплазией нижней челюсти, брахидактилия, клинодактилия, синдактилия и т.д.). В атипичных случаях имеется комбинация 2 из 3 признаков. Описаны семьи только с кардиальными симптомами и дизрафическим статусом, или только с периодическим параличом. Дизрафические черты бывают незначительно выражены и им могут не предавать серьезного значения. Также при

данном синдроме описаны очаговые изменения в белом веществе головного мозга, миопатоподобный синдром с проксимальным тетрапарезом и дефицит когнитивных функций [1,2,3]. Выраженность клинических проявлений, их вариабельность даже в пределах одной семьи обуславливают сложность в постановке верного диагноза, особенно в отсутствие семейного анамнеза.

Цель: описать особенности течения САТ и проанализировать трудности, возникшие при постановке диагноза.

Описание случая

Больной М. от 5 беременности, протекавшей с гестозом, роды в сроке 36 недель, самостоятельные. При рождении вес 3000г, длина – 54см. Раннее психомоторное развитие с задержкой. Наблюдался у невролога с диагнозом ПЭП. На МРТ головного мозга: аномалия Арнольда-Киари I, перивентрикулярные глиозные изменения в теменно-затылочных областях (резидуальные изменения), на МРТ шейного и грудного отделов позвоночника: сирингомиелия.

Приступы мышечной слабости с 5 лет с частотой 2-3 раза в год, длились максимум 3 дня. В 12 лет на фоне приступа мышечной слабости взят анализ крови – уровень калия 3,0 мМ/л. Направлен в Медико-генетическую консультацию, где установлен диагноз: *гипокалиемический периодический паралич*. Рекомендована ДНК-диагностика. Назначен прием калия хлорида в дозе 1г 3 раза в день. Повторный приступ в виде слабости в ногах в течение 1 суток развился спустя 1,5 года приема калия хлорида. Увеличена доза калия хлорида до 2г 3 раза в день. Эпизоды мышечной слабости продолжают с частотой раз в несколько месяцев, некоторые развиваются на фоне нормальных значений калия. С 14 лет появляется нижний вялый проксимальный парапарез. За время наблюдения у пациента не выявлялось патологии на ЭКГ, не было обмороков.

Наследственный анамнез. Проблем с сердцем, внезапных приступов мышечной слабости ни у кого из близких родственников не было.

Объективный осмотр: 15 лет, рост 167 см, вес 70 кг. Окружность головы 56 см, груди 90 см. Низко посаженные ушные раковины. Сколиоз. Плоскостопие. В неврологическом статусе обращают на себя внимание когнитивный дефицит и вялый проксимальный тетрапарез до 4б. в руках и 3,5б. в ногах с арефлексией.

Для исключения гипокалиемического периодического паралича проведен поиск мутаций в экзонах 12, 18 и 19 гена *SCN4A*, не выявивший изменений. Семье ДНК-анализ панели генов «Наследственные параличи и миотонии», включающей гены *CLCN1*,

SCN4A, *HINT1*, *CACNA1S*, *HSPG2*, *LIFR*, *ATP2A1*, *KCNJ2* методом NGS, выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 2 гена *KCNJ2* (Chr17:68171379C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 67 положении белка (p.Arg67Trp, NM_000891.2).

С учетом результатов молекулярно-генетического исследования, пациент направлен на Холтер-ЭКГ, выявившее нарушения ритма в виде одиночных (всего 239) и парных (всего 2) желудочковых экстрасистол (эпизоды бигемении), удлинение корригированного интервала QT свыше 480 мс в течение 35 минут (4% времени).

По совокупности признаков поставлен диагноз: синдром Андерсена-Тавила, атипичная форма с периодическим параличом, вялым проксимальным тетрапарезом, желудочковыми экстрасистолами, удлинением интервала QT. Пациент направлен для наблюдения кардиолога, где ему был назначен прием ацетазоламида, который улучшает течение заболевания. Рекомендован поиск выявленной мутации родителям пациента для подтверждения статуса мутации *de novo*.

Обсуждение и выводы

Диагностическая сложность описанного случая заключалась в отсутствие семейного анамнеза и явном наличии у больного одного симптома из классической триады: периодического гипокалиемического паралича. Аритмический синдром не проявлял себя ни клинически, ни по результатам рутинной ЭКГ. Дизрафический статус был представлен лишь низко посаженными ушными раковинами и сколиозом. Согласно критериям диагностики САТ, имеет значение наличие хотя бы двух из следующих дизморфий: гипертелоризм, гипоплазия нижней челюсти, клинодактилия, синдактилия [1]. Данная клиническая ситуация наглядно иллюстрирует необходимость использования технологии секвенирования ДНК в случае генетически гетерогенных заболеваний со сходной клинической картиной. Именно результат секвенирования позволил целенаправленно дообследовать пациента на предмет аритмического синдрома и поставить верный диагноз.

Литература/ References

1. Nguyen H.L., Pieper G.H., Wilders R. Andersen-Tawil syndrome: clinical and molecular aspects. *Int J Cardiol.* 2013 Dec 5;170(1):1–16
2. Oz Tuncer G., Teber S., Kutluk M.G., Albayrak P., Deda G. Andersen-Tawil Syndrome with Early Onset Myopathy: 2 Cases *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(1):93–95.
3. Reyes Villatoro M.A., Márquez M.F., Gómez-Flores J., Nava S., Colín L., Iturralde P. Andersen-Tawil syndrome. A diagnostic challenge. *Int J Cardiol.* 2016 Feb 15;205:163–164.