

FAMİLYAL PERİODİK PARALİZİLİ BİR AİLE

Dr. Filiz KOÇ (*), Dr. Hacer BOZDEMİR (*), Dr. Yakup SARICA (*)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (4) : 379 - 382 (2003)

ÖZET

Hipokalemik periyodik paralizi, periyodik kas güçsüzlüğü veya paralizi atakları ile karakterize konjenital bir hastalıktır. Ataklar, günde veya yılda bir olup birkaç saat veya birkaç gün sürebilir. Atak sırasında serumdaki potasyum seviyesi düşüktür. Ama ataklar arasında serum potasyum seviyesi normaldir. Vücutta potasyum eksikliği yoktur.

Burada, ilk ailesel hipokalemik periyodik paralizi atağını, viral ve/veya üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben birinci dekadta geçiren, bir anne ve iki oğlu klinik ve laboratuvar özellikleri ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Periodik Paralizi, Hipokalemi, Etiyoloji, Genetik Geçiş.*

SUMMARY

A Family with Hypokalemic Periodic Paralysis

Hypokalemic periodic paralysis is a congenital disorder which is characterized by intermittent episodes of muscle weakness or paralysis. The attacks can occur everyday or once a year may last for a few hours or for several days. The potassium level of serum is low during the attack. But the serum potassium levels are normal between two attacks. There is no potassium deficiency in the whole body. In this paper, a mother and two sons who had first attack of familial hypokalemic periodic paralysis at 1st decade following viral and/or upper airway infections were presented according to the clinical and laboratory features.

Key Words: *Periodic Paralysis, Hypokalemia, Etiology, Inheritance.*

GİRİŞ

Hipokalemik periodik paralizi (HPP), periodik paralizilerin en sık görülen formu olup kaslarda episodik güçsüzlük ile karakterize bir hastalıktır. Sporadik olarak da ortaya çıkabilir. Atak döneminde serum potasyum düzeyi düşüktür ve potasyum kandan kas hücrelerine geçer. Ataklar arasında ise, hem serum potasyum düzeyi hem de hastanın nörolojik muayenesi tamamen normaldir(1,2). Bu makalede, otozomal dominant kalıtımla geçiş gösteren famiyal hipokalemik periodik paralizili bir aile sunulmuştur.

OLGU 1 (PROBAND)

15 yaşındaki erkek hasta kol ve bacaklarında güçsüzlük yakınması ile kliniğe başvurdu.

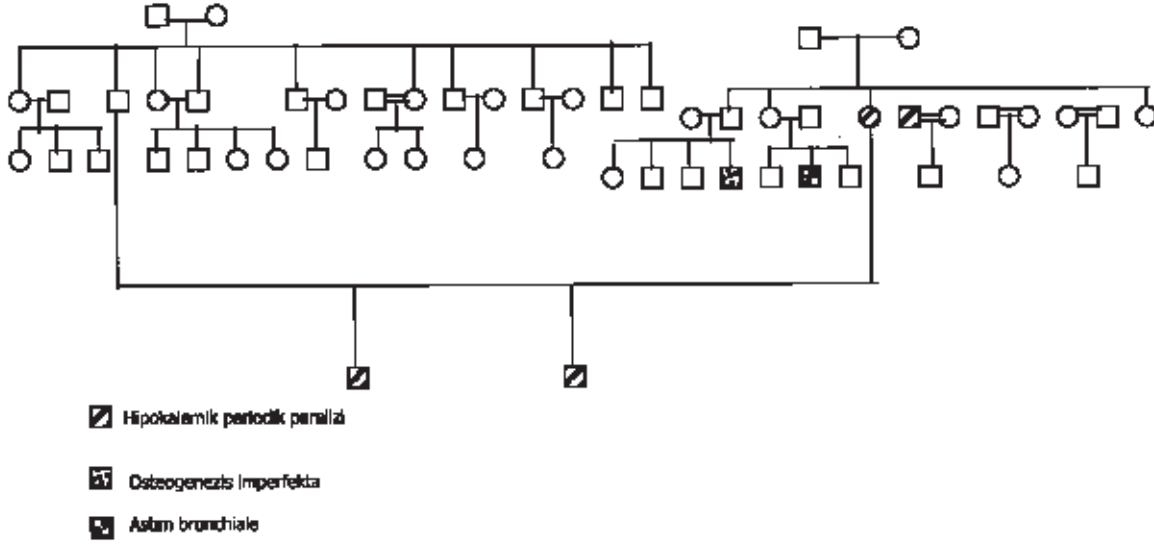
Özgeçmiş; prenatal, natal ve postnatal öyküsü normal olan olgunun ilk kez 9 yaşında ateşli bir hastalık sonrası bacaklarında ağrı yakınmalarının başladığı, bu olay sonrası gece uykuda farketdiği kol ve bacaklarında güçsüzlük yakınmasının ortaya çıktığı, atakların ayda 2-3 kez yinelenbildiği gibi, gün içinde tekrarlayan birkaç atağında olabildiği ve 2- 48 saat arasında devam edebildiği bildirildi. Ataklar öncesinde genellikle, üst solunum yolu ya da gripal enfeksiyon geçirdiği veya karbonhidratlı gıda alım öyküsünün bulunduğu belirlendi.

Soy geçmişi: Anne ve babanın akraba olmadığı, iki çocuğu bir ailede, 36 yaşındaki annede ve 10 yaşındaki erkek kardeşte benzer yakınmaların olduğu saptandı (Şekil 1; Aile ağacı).

Fizik muayene; ateş 37,0, nabız 96/dk, TA; 120/70 mmHg, solunum 20/dk. olup fizik muayenesinde anlamlı patolojik bulguya rastlanmadı. Motor güç muayenesinde, boyun fleksiyonu 2/5, proksimal kas grupları üstte 2/5, altta 1/5, distal kas grupları ise 2/5 düzeyinde değerlendirildi. Derin tendon refleksleri, üst ve alt ekstremitelerde alınamadı. Diğer nörolojik sistem muayeneleri normal değerlendirildi.

Laboratuvar bulguları; tam kan sayımı (CBC), üre, kreatin değerleri, karaciğer fonksiyon testleri ve potasyum dışında diğer elektrolit serum düzeyleri normaldi. Potasyum düzeyi düşük [K⁺; 2.8 mmol/L (3.5-5.0)], CPK düzeyi ise, yüksek [450 U/L (24-195 U/L)] bulundu. İdrar analizi normaldi. Tiroid fonksiyon testleri, aldosteron ve renin düzeyinde anlamlı patolojik veriye rastlanmadı. Batın- pelvik ultraso-

(*) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD.
Reprint Request: Dr. Filiz KOÇ, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, ADANA
Kabul Tarihi: 23.12.2003



Şekil - 1: Aile ağacı

nografisi (USG), tiroid USG ve sintigrafi normal değerlendirildi. Yatışından 3-4 saat sonra yapılan elektromiyografi (EMG) incelemesinde deltoid, triceps, rektus femoris ve gastrocnemius kaslarında yer yer küçük boylu motor ünit aksiyon potansiyelleri (MUAP) görüldü. Duysal ve motor sinir iletim hızları normal olarak bulundu. Elektrokardiyogram (EKG) normal olmasına karşın ekokardiyografide; minimal triküspit yetmezliğinin yanı sıra hafif derecede pulmoner hipertansiyon saptandı. Elektroensefalografide (EEG) anormallik gözlenmedi.

Hastaya, akut dönemde potasyum klorür (KCl) infüzyonu (60 mEq/24 saat) uygulandıktan altı saat sonra paralizi düzeldi. Uygun diyet ve asetazolamid 2 x 250 mg/gün ile tedaviye devam edildi Altı aydan bu yana poliklinik kontrolünde olan olguda yeni atak gözlenmedi.

OLGU 2

Aile anemnezinde 10 yaşındaki erkek kardeşte benzer yakınmalarının tanımlanması nedeniyle atak arası dönemde değerlendirildi. Olgunun prenatal, natal ve post natal öyküsü normal olup ilk kez 6 yaşlarında su çiçeği geçirdiği dönemde, bacaklarda lokalize yaklaşık 2 saat süreli güçsüzlük yakınmasının olduğu, yedi yaşından sonra atak süresinin uzadığı, 6 - 48 saat devam ettiği, atak sıklığının ise, arttığı hatta gün içinde birkaç atak olabildiği bildirildi. Atakların karbonhidratlı gıda alımı akabinde ve/veya enfeksiyonlarla tetiklendiği bildirildi. Atak döneminde, potasyum içeren oral tablet (kaliner tab) kullandığı son bir haftadan bu yana da asetazolamid 250 mg/gün almaya başladığı belirlendi.

Fizik muayene ve Nörolojik sistem muayenesinde objektif nöropatolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar; CBC, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri potasyum ve diğer serum elektrolit düzeyleri normal (K+: 4.2 mEq/L, CPK: 95 U/L) olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri, renin, aldosteron ve diğer hormon profili normal değerlerde elde edildi. Batın - Pelvik USG'sinde anormallik görülmedi. EKG ve EMG normal olarak değerlendirildi. Olgunun tedavisine asetazolamid 250 mg/gün ile devam edildi.

OLGU 3

36 yaşındaki anne atak arasındaki periyotta değerlendirildi. Öyküden, ilk kez 11 yaşında kızamık enfeksiyonu geçirdiği dönemde ortaya çıkan, kol ve bacaklarda güçsüzlük yakınmalarının başladığı, bu ataklar, eksersiz dışında aşırı karbonhidrat alımı ile tetiklendiği, atakların 8-24 saat devam ettiği, eskiden atak sıklığı ve şiddetinin daha fazla olduğu; fakat son üç yıldan bu yana atakların, çok kısa yaklaşık 1-2 saat sürdüğü son bir yıldan bu yana da tekrarlamadığı bildirdi.

Öz geçmişinde iki yaş küçük erkek kardeşinde de benzer yakınmaların olduğu bildirildi.

Fizik ve nörolojik muayenesi normal değerlendirildi. Periferik kan incelemesi biyokimyasal değerler (K+: 4.5 mEq/L, İnorganik fosfor; 4.1 mg/dl, CPK: 125 U/L ve diğer biyokimyasal parametreler) normal bulundu. Tiroid fonksiyon testleri, renin, aldosteron ve diğer hormon profili normal olup EKG ve EMG normal olarak değerlendirildi. Spesifik tedavi başlanmadı, ancak diyeti düzenlendi.

TARTIŞMA

Hipokalemik periyodik paralizisi, iskelet kasının T-tübüllerindeki dihidropiridin-duyarlı L- tipi kalsiyum kanallarının -1 subuniti (CACNA1S) kodlayan gendeki mutasyona bağılı otozomal dominant kalıtımla geçen bir iyon kanal hastalığıdır. Kalsiyum kanallarındaki kas eksitasyon kontraksiyon bağlantısında önemli rol oynadığı düşünölen bu gen, 1. kromozomunun uzun kolu üzerinde 31.-32. lokusda (1q31-32) bulunmaktadır (3-9). L-tipi Ca⁺⁺ kanallarındaki fonksiyon bozukluğunun HPP'de güçsüzlüğü nasıl başlattığı halen tam olarak bilinmemektedir. Fakat hipokalemiden dolayı eksite kas liflerinde membran depolarizasyonu ortaya çıkmakta sodyum kanallarının kapatılmasıyla Ca²⁺ salınımının azaltıldığı ve voltaj kontrollerine direkt etki yaptığı bilinmektedir.

Olguların % 18-20'si sporadiktir. Famlyal hipokalemik periyodik paralizili ailelerde epilepsi, migren yanı sıra progresif musküler distrofi görölme sıklığı fazladır. Famlyal periyodik paralizisi yaklaşık 1/100.000 oranında görölmektedir. Erkeklerde kadınlardan 3-4 kez daha fazla görölür ve semptomlar daha ciddidir (10-12). Aile ağacına göz attığımızda bu ailede de, hastalığın otozomal dominant kalıtım gösterdiği ve annenin soy ağacında genetik yüklölüğü olan osteogenesis imperfekta ve astım bronchiale gibi hastalıkların da bulunduğunu görmekteyiz.

Kliniğin ana bulgusu olan güçsüzlük özellikle, omuz ve kalça kaslarında belirgin olup genellikle simetriktrir. Bazen sadece bir kol ve bacağın etkilendiği veya asimetrik tutulum da görölabilir. Göz kasları, solunum ve faringeal kaslar nadiren etkilenebilir. Güçsüzlük episodlarla karakterizedir, sıklıkla uyanıklık döneminde ortaya çıkar (2,11,12) Bu ailede iki erkek kardeşte, yakınmalar bacaklarda ağırı ve güçsüzlük ile başlamış ve tekrarlayan ataklarda ise ekstremitelere simetrik olarak ortaya çıkmıştır.

Ataklar, birkaç saat devam edebileceği gibi birkaç günde sürebilir. Ataklar başlangıçta seyrek olmasına karşın, birkaç ay veya yıl sonra sıklığı artabilir. Eksersizden sonraki istirahat periodu, tuzlu ve aşırı karbonhidratlı yiyecekler, subkutan insülin enjeksiyonu, alkol, stres, heyecan, soğuk, mineralokortikoidler, nadiren de özellikle, viral enfeksiyonlar başta olmak üzere, enfeksiyonlar atağı tetikleemektedir. Genellikle, adolesan çağında başlar, ancak 10 yaşından önce de başlayan olgular bildirilmiştir (12,13). Bizim ailemizde iki erkek kardeşte yakınmalar 10 yaşından önce, annede ise, 11 yaşında başlamış ve olguların ilk atakları viral ve/veya üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkmıştır. İlk atak sonrası periodların genellikle, enfeksiyon ve/veya aşırı karbonhidratlı gıda alımı ile tetiklendiği

görölmüştür. Atakların başlangıç döneminde sıklık ve şiddeti hafifken, ilerleyen dönemde sıklık ve şiddeti atış göstermiş, hatta bir gün içinde tekrarlayan atakların olduğu belirlenmiştir.

HPP'de atak sonrası güçsüzlük tam olarak düzelmekle birlikte, çok sayıda yinelenen ataklar sonrası kalıcı güçsüzlük de görölabilir, nadiren göz kapaklarında miyotoni görölabilir (13,14). Atak arası dönemde görölen anne ve küçük erkek kardeşte tekrarlayan kas güçsüzlükleri olmasına rağmen, kas gücü ve diğer nörolojik muayene bulguları normal olarak değerlendirilmiştir.

HPP'de ataktan önce idrarda potasyum atılımı düşer. Güçsüzlük başlarken potasyum iskelet kasına geçer ve serum K⁺ miktarı azalır. Atak döneminde, duysal sinir iletim hızları, normal sınırlarda bulunurken aksonal hipereksitabiliteye bağılı olarak motor sinir iletimleri anormal bulunabilir (15). Güçsüzlük artıkça, bileşik kas aksiyon potansiyellerinin motor-son plaktan üretilmemelerine bağılı olarak amplitüdü düşer. Nadiren fibrilasyon potansiyelleri görölür. Paraliziye sekonder MUAP'lerin Motor ünit aksiyon potansiyeli) sayısı azalır ve tam paralizde ise kaybolur. Kas gücü düzeldikçe, MUAP'ler normale döner. Proband da atak döneminde yapılan EMG'de miyojenik MUAP'ler saptanırken, atak arasında olan anne ve erkek kardeşte EMG normal bulunmuştur.

Hipokalemide, EKG'de U dalgaları, ST depresyonu, QT uzaması ve T dalgasında düzleşme, sino-atrial bloklar ve aritmiler saptanabilir (16,17,18,19). Atak sırasında CPK düzeyi artabilir. EEG anormallikleri görölabilir (20). Kas biyopsisi normal olabileceği gibi sarkoplazmada vakuolizasyon görölabilir. Elektron mikroskopisinde; sarkoplazmik retikulumda progresif dilatasyon, vakuoller çevresinde miyofibriller kümelenme ve izole kas liflerinde segmental dejenerasyon, atrofi ve intertisyal fibrozis görölabilir (21). Probandda EKG normal olarak değerlendirilmiş; fakat CPK düzeyi yüksek değerde bulunmuştur.

Ayırıcı tanıda tirotoksikoz, primer hiperaldosteronizm ve distal tubuler renal asidoza bağılı hipokalemik periyodik paraliziler yanı sıra ilaç kullanımına bağılı hipokalemi, gastrointestinal kayıplar irdelendi. Fizik muayenede; çarpıntı, kilo kaybı, terleme, saç dökölmesi gibi tirotoksikozu telkin eden bulgular saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. İdrar pH'nın normal olması, hiperkloreminin olmaması nedeniyle distal tubuler renal asidoz dışlandı. Aldosteron renin normaldi. Öz geçmişinde ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Tedavide; atak döneminde KCl infüzyonu kullanılır. Atak döneminde yapılan KCl infüzyonu 90

mEq/L/gün'ün üzerinde olmamalıdır. Profilaktik tedavide, tuz kısıtlaması ve karbonhidratlı gıdalardan kaçınılmasının yanı sıra oral asetozolamid 0.5-2gr/gün bölünmüş dozlarda verilebilir. Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetozolamid renal tubullerde bu enzimi, inhibe eder ve sodyum, potasyum ve bikarbonat iyonlarının reabsorbsiyonunu önler. Bu olaya bağlı, su ve iyon atılımı ortaya çıkar ve metabolik asidoz gelişir. HPP'de bu metabolik asidoz yapıcı etkileri yanı sıra, patogenezi tam aydınlatılmayan membran stabilize edici etkilerinden dolayı kullanılır. Tedavide asetozolamidin etkisini atırmak için tedaviye Flurohidrokortizon (0.5 g/gün; bölünmüş dozlarda) eklenebilir (10,22). Olgularımızda profilaksiye 250 mg/gün asetozolamid şeklinde devam edildi.

Sonuçta; klinik bulguların 10 yaşın altında ve/veya 10 yaş civarında başlaması ilk atakların ve takibeden rekürren atakların, HPP etyopatogenezinde ender görülen enfeksiyöz süreçleri takiben ortaya çıkmaları, bu ailenin ilgi çekici özelliklerini oluşturmaktadır. Ayrıca famiyal hipokalemik periodik paralizilerin de sporadiklerde olduğu gibi, tetikleyici faktörler ile yinelediği, atak ve profilaksi tedavilerinin benzer yöntemlerle yapıldığı, olguların tedaviye oldukça iyi yanıt verdikleri görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Antes L.M, Kujuba DA, Fernandez PC. Hypokalemia and the pathology of ion transport molecules. *Semin Nephrol* 1998;18:31-45.
2. Gutmann L. Periodic paralyses. *Neurologic Clin* 2000;18:195-202.
3. Lapie P, Lory P, et al. Hypokalemic periodic paralysis: an autosomal dominant muscle disorder caused by mutation in a voltage-gated calcium channel. *Neuromuscular Disorders* 1997;7:234-240.
4. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Human Molecular Genetics* 1994;3:1415-1419.
5. Gregg RG, Couch F, Hogan K, Powers PA. Assignment of the human gene for the alpha-1 subunit of the skeletal muscle DHP-sensitive Ca(2+) channel (CACNL1A3) to chromosome 1q31-q32. *Genomics* 1993;15: 107-112.
6. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Engel AG, Layzer RB, Kwiecinski H, McManis PG, et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 1994;77: 863-868.
7. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime C.-S, Elbaz A, et al. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *Nature Genet.* 1994;6:267-272.
8. Fischbeck KH. Hereditary myopathy, muscular dystrophy and the myotonias. *Current Opinion In Neurology and Neurosurgery* 1991;4:664-667.
9. Plassart E, Elbaz A, Santos JV, Reboul J, Lapie P, Chauveau D, Jurkat-Rott K, Guimaraes J, Saudubray JM, Weissenbach J, et al. Genetic heterogeneity in hypokalemic periodic paralysis (hypoPP). *Hum Genet.* 1994;94:551-556.
10. Rowland LP, Layzer RB. Muscular dystrophies, atrophies, and related diseases. In: Baker AB (eds). *Clinical neurology.* Harper & Row, Publishers, Philadelphia 1986;4:1-109.
11. Adams RD, Victor M. Myasthenia Gravis and episodic forms of muscular weakness. In: *Principles of neurology.* McGraw-Hill Information Services Company. 1989;pp 1150-1167.
12. Stedwell R, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralysis: A review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992;10:143-8
13. Ptacek L. The familial periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Am J Med* 1998;104:58-70.
14. Lehmann-Horn F, Rüdell A. Channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Seminars in Pediatric Neurology* 1996;3:122-139.
15. Kuwabara S, Kanai K, Sung JY, Ogawara K, Hattori T, Burke D, Bostock H. Axonal hyperpolarization associated with acute hypokalemia: multiple excitability measurements as indicators of the membrane potential of human axons. *Muscle Nerve.* 2002;26:283-287.
16. Bruma OSJ, Schipperheyn JJ, Bots GTAM. Heart muscle disease in familial periodic paralysis. *Acta Neurol Scand* 1981;64:12-21.
17. Levitt LP, Rose LI, Dawson DM. Hypokalemic periodic paralysis with arrhythmia. *N Engl J Med* 1972;286:252-254.
18. Kramer LD, Cole JP, Messenger JC, Ellestad MH. Cardiac dysfunction in a patient with familial hypokalemic periodic paralysis. *Chest.* 1979;75:189-192.
19. Williams MJ, Hammond-Tooke GD, Restieaux NJ. Hypokalaemic periodic paralysis with cardiac arrhythmia and prolonged QT interval. *Aust N Z J Med.* 1995;25:549.
20. Miura T, Nozawa A, Ishiyama N, Shimamoto K, Iimura O, Tamiya M. Generalized epilepsy in a patient with hypokalemic periodic paralysis and cardiac arrhythmia. *Jpn J Med.* 1983;22:125-128.
21. Gold R, Reichmann H. Muscle pathology correlates with permanent weakness in hypokalemic periodic paralysis: a case report. *Acta Neuropathol (Berl).* 1992;84:202-206.
22. Rowland LP. Familial periodic paralysis and paramyotonia congenita. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). *Myology.* New York, McGraw-Hill. Inc., 1994;1303-1334.