

● گزارش موردی



بررسی بالینی و الگوی وراثت ژنتیکی مواردی از فلج دوره‌ای هایپوکالمیک فامیلی در استان لرستان

چکیده

فلج دوره‌ای هایپوکالمیک یک اختلال نادر اتوزومی غالب در عضلات اسکلتی است که مشخصه آن حملات دوره‌ای فلج همراه با سقوط سطح پتاسیم خون می‌باشد. حملات معمولاً زمانی رخ می‌دهند که بیمار روز قبل ورزش سنگین کرده و رژیم پرکربوهیدراتی دریافت داشته است. شناسایی سریع مبتلایان از جهت پیش‌آگهی بیماری و مدیریت صحیح درمان حائز اهمیت می‌باشد.

در این مطالعه به بررسی این بیماری در یک خانواده بزرگ در لرستان پرداخته شد و شجره نامه آنها و علائم بالینی و آزمایشگاهی پروباند (بیمار مراجعه کننده) مورد بررسی قرار گرفت. بیمار مرد ۱۸ ساله‌ای است که به دنبال مصرف غذاهای نشاسته‌ای دچار ضعف ناگهانی چهار اندام می‌شود. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیمار در زمان حمله منطبق با وضعیت هایپوکالمی می‌باشد. در شجره‌نامه، پدر و تنی چند از خویشاوندان وی مبتلا می‌باشند. این بیماری کاهش نفوذ آشکاری در زنان نشان می‌دهد.

در شجره‌نامه موارد متعددی از انتقال مرد به مرد دیده می‌شود و در اکثر موارد بیماری حاصل ازدواج فامیلی نبوده و هر بیمار دارای یک والد و یا جد مبتلا و اکثر بیماران مرد می‌باشند. لذا به نظر می‌رسد بیماری دارای الگوی وراثتی اتوزومال غالب با کاهش نفوذ در آن جنس مؤنث است. این بیماری دارای هتروژنیتی ژنتیکی است اما دو ژن عمده دخیل در آن *CACNL1A3* و *SCN4A* هستند. در بیماران با موتاسیون در ژن *SCN4A* نفوذ کامل بیماری در مرد و زن دیده می‌شود. لذا به نظر نمی‌رسد ژن مسبب بیماری در این خانواده *SCN4A* باشد. جالب توجه آن که در اینجا برخلاف سایر مطالعات، نفوذ ۱۰۰٪ در مردان نیز دیده نمی‌شود.

کلمات کلیدی: فلج دوره‌ای هایپوکالمیک، کانال کلسیمی، موتاسیون

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۷/۲۸

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۶/۵/۱۳

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۹/۳۰

دکتر سعید مروتی^{۱*}

دکتر سید محمد جواد حسینی^۲

دکتر علی کرمی^۳

دکتر محمد یاسر کیارودی^۴

دکتر محمد حسن قدیانی^۵

دکتر رضا رنجبر^۶

۱. استاد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

۲. استادیار بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

۳. استادیار بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

۴. پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

۵. استادیار بیماری‌های داخلی، سازمان پزشکی قانونی کشور

۶. استادیار باکتری‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

* نشانی نویسنده مسئول: تهران، خیابان

ملاصدرا، کلینیک بقیه اله (عج)، طبقه سوم، مرکز

تحقیقات بیولوژی مولکولی، تلفکس: ۸۸۰۳۹۸۸۳

پست الکترونیک: morovvati@hotmail.com



مقدمه

به طور کلی تشخیص افتراقی های هایپوکالمی طیف گسترده ای از بیماری ها را شامل می شود، اما زمانی که هایپوکالمی همراهی با ضعف مفرط عضلانی داشته باشد، این تشخیص ها بسیار محدودتر خواهند شد [۱]. در حالت اخیر فلج های دوره ای هایپوکالمیک^۱ به عنوان یک گروه تشخیصی عمده مطرح می باشند. در این بیماری ها، هایپوکالمی و فلج، به علت شیفت به داخل پتاسیم ایجاد می گردد [۲]. در مقابل در بیمارانی که دچار فلج های دوره ای هایپوکالمیک نیستند، تخلیه واقعی پتاسیم از راه کلیه و یا مسیر خارج کلیوی (گوارشی) علت ایجاد هایپوکالمی می باشد.

فلج دوره ای هایپوکالمیک (HOKPP) یک اختلال نادر اتوزومی غالب در عضلات اسکلتی است که منجر به عملکرد غیرطبیعی کانال های یونی شده و مشخصه آن حملات دوره ای فلج یا ضعف عضلانی با شدت های متفاوت همراه با سقوط سطح پتاسیم خون می باشد. حملات بطور متغیر از یک بار در تمام عمر تا چندین بار در هفته ممکن است اتفاق بیافتد. حملات حدود چند ساعت تا یک روز و گاهی بیشتر از یک روز به طول می انجامد. حملات به طور نمونه در زمان

1 - Hypokalemic Periodic Paralysis (HOKPP)

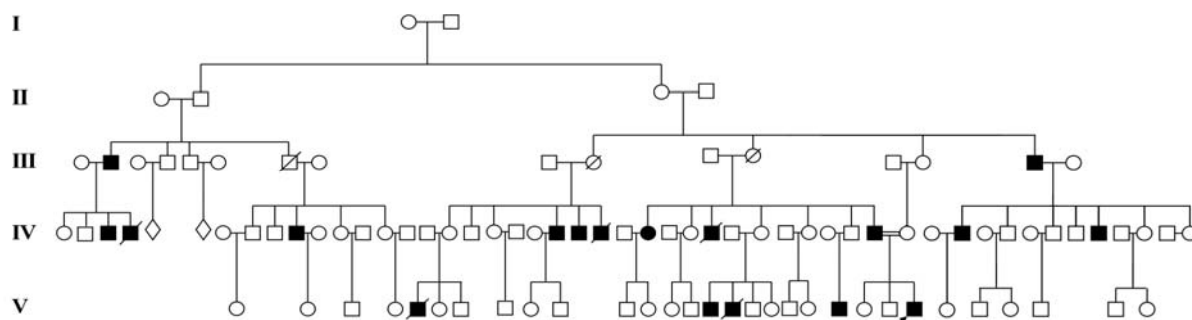
نمی باشند.

شناسایی سریع مبتلایان به فلج های دوره ای هایپوکالمیک از آن جهت دارای اهمیت است که درمان اولیه این گروه از علل هایپوکالمی با سایر بیماری ها متفاوت بوده و در درمان آنها میزان کمتری از پتاسیم مورد نیاز است و نیز هایپرکالمی ریباند یک تهدید بالقوه درمان آنان به شمار می رود [۹]. با توجه به این امر و نیز شیوع پایین فلج دوره ای هایپوکالمیک خانوادگی، در این مطالعه به بررسی فلج دوره ای خانوادگی هایپوکالمیک در یک خانواده بزرگ در استان لرستان پرداخته شد و شجره نامه آنها مورد بررسی قرار گرفت.

معرفی بیمار

بیمار آقای ۱۸ ساله اهل خرم آباد است که از ۴ سال قبل از مراجعه به دنبال مصرف غذاهای نشاسته ای مانند برنج و سیب زمینی دچار ضعف ناگهانی چهار اندام می شود. این ضعف معمولاً ۲۴ ساعت و گاهی تا دو روز ادامه دارد. ضعف به قدری شدید است که بیمار در زمان حمله قادر به حرکت نمی باشد. این حملات تا زمان بررسی بیمار در ۱۸ سالگی ۴ بار تکرار شده است. در معاینه فیزیکی علایمی از بزرگی تیروئید وجود نداشت. بیمار تائیکارد نبود. فوندوسکوپي نرمال بود. معاینات نورولوژیک نکته خاصی

خواب رخ می دهند؛ زمانی که روز قبل، بیمار ورزش سنگین انجام داده و رژیم پرکربوهیدراتی دریافت کرده است. سر درد، خستگی، دیورز و گاهی اسهال ممکن است به دنبال حملات دیده شود. این حملات با تجویز پتاسیم ختم می گردند. درمان های ابتدایی در مواردی که غلظت پتاسیم سرم بیشتر از $mEq/L \ 2/5$ بوده و تغییرات ECG و علایم نوروماسکولر وجود ندارد، جایگزینی پتاسیم خوراکی یا وریدی است. ولی در مواردی که درگیری عضلات تنفسی وجود داشته باشد، بیمار نیازمند پذیرش ICU می باشد. داروهایی مانند اسپرونولاکتون و استازولامید در پیشگیری از حملات با موفقیت به کار رفته اند [۳]. شیوع این بیماری حدود یک مورد در ۱۰۰ هزار است [۴، ۵]. این بیماری معمولاً در دهه دوم عمر بروز نموده و حدود یک سوم بیماران قبل از ۱۶ سالگی بیماری را ظاهر می سازند [۶]. بطور کلی فلج های دوره ای هایپوکالمیک را می توان به سه گروه اصلی طبقه بندی نمود [۷]: فلج های دوره ای هایپوکالمیک خانوادگی، فلج های دوره ای هایپوکالمیک همراه با تیروتوکسیکوز [۸] که به عنوان عوارض نادر تیروتوکسیکوز ایجاد می گردند و انواعی که اصطلاحاً ایدیوپاتیک و یا اسپورادیک نامیده می شوند که در آنها سابقه خانوادگی از فلج دوره ای هایپوکالمیک وجود نداشته و مبتلا به پرکاری تیروئید نیز



شکل ۱- بیمار مراجعه کننده دارای پدر، عمو، عمه، پسرعمو و دو پسرعمه مبتلا می‌باشد. عمو و یکی از پسرعمه‌های بیمار به دلیل ابتلا به این بیماری فوت شده‌اند. موارد دیگری از ابتلا نیز در خویشاوندان دورتر پروباند وجود دارد که در شجره‌نامه مشخص است. شجره‌نامه نشان می‌دهد که بیماری مذکور در این خانواده‌ها دارای الگوی وراثتی اتوزومال غالب با نفوذ کاهش یافته بوده و بروز آن تحت تأثیر جنس می‌باشد.

است. همچنان که در شجره‌نامه دیده می‌شود در این شجره‌نامه موارد متعددی از انتقال مرد به مرد بیماری دیده می‌شود. لذا این بیماری نمی‌تواند وابسته به X باشد. از طرف دیگر به جز یک مورد (پروباند) در هیچ یک از موارد، بیماری حاصل ازدواج فامیلی نبوده و در اکثر موارد هر بیمار دارای یک والد و یا یک جد مبتلا می‌باشد. لذا به نظر می‌رسد بیماری دارای الگوی وراثتی اتوزومال غالب با نفوذ کاهش یافته است. این که از ۱۸ بیمار مشاهده شده در این شجره‌نامه ۱۷ بیمار مرد بوده و تنها یک بیمار زن می‌باشد، حاکی از آن است که بروز این بیماری تحت تأثیر جنسیت قرار دارد.

سالگی به دنبال ضعف شدید و نارسایی تنفسی در گذشته است. با این توجه و شک بیماری ارثی، شجره‌نامه خانوادگی تهیه شد.

تحلیل شجره‌نامه

همان طور که در شجره‌نامه (شکل یک) دیده می‌شود پروباند (بیمار مراجعه کننده) دارای پدر مبتلا می‌باشد. یکی از عموهای بیمار نیز به دلیل ابتلا به این بیماری در ۲۴ سالگی فوت شده است. یکی از عموهای بیمار، یکی از پسرعموها و دو تن از پسرعمه‌های بیمار نیز مبتلا هستند که یکی از آنها به دلیل ابتلا به همین بیماری فوت شده است. دایی پدر بیمار، دو تن از پسردایی‌های پدر بیمار و سه تن از پسرخاله‌های پدر بیمار نیز از مبتلایان به فلج دوره‌ای هاپیوکالمیک می‌باشند. موارد دیگری از ابتلا نیز در خویشاوندان دورتر پروباند وجود دارد که در شجره‌نامه مشخص گردیده

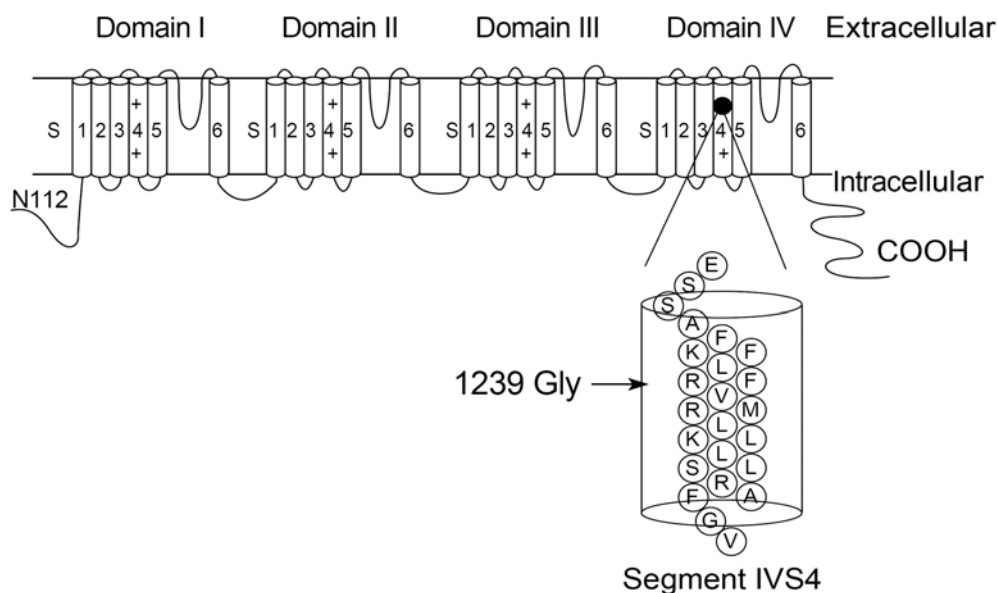
نداشته و نرمال بود. آزمایشات بیمار پس از پایدار شدن وضعیت و اصلاح اختلالات الکترولیتی به شرح ذیل بود:

FBS: 88 mg/dl, Cr: 0.8 mg/dl,
Na: 143 mEq/L, K: 4.1 mEq/L,
Ca: 9.7 mg/dl, TSH: 3.1 μ U/ml,
T4: 8.2 μ g/dl, T3: 1.3 nmol/L,
CK: 160 U/L, LDH: 200 U/L,
AST: 30 U/L, ALT: 28 U/L

در مدارک پزشکی بیمار که مربوط به حملات قبلی می‌باشد، در سال‌های ۷۸ و ۸۲ دو مورد پتاسیم ۲/۲ و ۱/۷ mEq/L گزارش شده و نیز در حین حملات، یافته‌های EKG منطبق بر وضعیت هاپیوکالمی بوده است؛ مانند افت قطعه ST و وجود موج U. در EMG-NCV میوتونی گزارش نشده است. پس از اخذ شرح حال مشخص شد که چنین سابقه‌ای در پسرعمو و عموهای وی وجود داشته و نیز یکی از عموهای بیمار در ۲۴

بحث

فلج‌های ارثی گروهی از اختلالات ارثی عضلانی را شامل می‌شوند که براساس سطح



شکل ۲- کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ دی هیدروپیریدینی [۲۵]

سر می پتاسیم در زمان حملات به دو دسته هایپرکالمیک و هایپوکالمیک طبقه‌بندی می‌شوند. هر دو اختلال، الگوی توارثی اتوزومال غالب دارند. آنالیز پیوستگی نشان داده است که جایگاه کاندید برای این بیماری در کروموزوم یک، ناحیه 1q31-32 واقع است. ژن *CACNL1A3* که رمز کننده زیر واحد α_1 کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ در عضله بوده و حساس به دی‌هیدروپیریدین است، در این جایگاه می‌باشد [۱۰، ۱۱]. گیرنده دی‌هیدروپیریدینی متعلق به خانواده‌ای از کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ است که همراه با کانال‌های پتاسیمی، سدیمی و کلسیمی ساختمان مشترکی را تشکیل می‌دهد [۱۲]. یک کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ از پنج زیر واحد α_1 ، α_2 ، β ، γ و δ تشکیل شده است. زیر واحد α_1 حفره هدایت کننده یونی را تشکیل داده و دارای رسپتور برای دی‌هیدروپیریدین (DHP) و سایر لیگاندها می باشد و سایر زیرواحدها تنظیم کننده عملکرد زیر واحد α_1 می‌باشند [۱۳]. زیر واحد α_1 از چهار زنجیره داخل غشایی (دامنه I تا IV) تشکیل یافته که هر یک دارای شش سگمان α هلیکس می‌باشند (S1 تا S6). (شکل دو) تاکنون سه موتاسیون مختلف در این ژن در بیماران سفیدپوست مبتلا به HOKPP شناسایی شده است: Arg528His، Arg1239His و Arg1239Gly. موتاسیون‌های دیگری نیز از این ژن در نژادهای دیگر گزارش گردیده است

[۱۴، ۱۵]. موتاسیون Arg528His در سگمان S4 از دامنه II و موتاسیون‌های Arg1239His و Arg1239Gly در سگمان S4 از دامنه IV زیر واحد α_1 قرار دارند [۱۵]. مطالعات مولکولی نشان داده‌اند که موتاسیون‌های Arg528His و Arg1239His موتاسیون‌های غالب در سفیدپوستان هستند؛ در حالی که موتاسیون Arg1239Gly با شیوع کمتری دیده شده است [۱۶]. از دیگر موتاسیون‌های دخیل در این بیماری موتاسیون در ژن *SCN4A* است که کدکننده زیر واحد α کانال سدیمی وابسته به ولتاژ عضلات اسکلتی است. ساختار کانال‌های سدیمی نیز شبیه به کانال‌های پتاسیمی بوده و از ۴ دامنه و ۶ سگمان

تشکیل شده‌اند. موتاسیون‌های این ژن نیز در دامنه II در سگمان S4 می‌باشند [۱۷]. در ۵ خانواده مبتلا به HOKPP بدون نقص در گیرنده دی‌هیدروپیریدینی (DHPR) دو موتاسیون Arg672His و Arg672Gly در دامنه II حسگر ولتاژ در زیر واحد α کانال سدیمی عضلات اسکلتی یافت شد [۱۸]. در گزارشی از ۳۶ خانواده مبتلا به HOKPP، در ۱۱ خانواده موتاسیون در ژن *CACNL1A3* و در یک خانواده موتاسیون در ژن *SCN4A* دیده شد. موتاسیون در ژن *SCN4A* همچنین عامل فلج‌های دوره‌ای هاپیروکالمیک (HYPP) است [۱۹]. در گزارش دیگری از ۵۸ بیمار مبتلا به HOKPP، ۴۰ نفر دارای موتاسیون در ژن *CACNL1A3* و ۵ نفر دارای موتاسیون در ژن *SCN4A* بودند [۲۰]. در مطالعه دیگری از ۵۶ خانواده مبتلا به HOKPP، موتاسیون‌های Arg528His و Arg1239His در ژن *CACNL1A3* شایع‌ترین موتاسیونها بوده و در ۳۱ خانواده شدند، ۵ خانواده دارای موتاسیون‌هایی در ژن *SCN4A* بودند و در ۲۰ خانواده موتاسیونی یافت نگردید [۲۱]. در بررسی دیگری در انگلستان از ۳۶ خانواده مبتلا به HOKPP، ۱۱ خانواده دارای موتاسیون‌هایی در *CACNL1A3* بودند در حالی که تنها یک خانواده دارای موتاسیون در ژن *SCN4A* بودند [۱۷]. همچنین در گزارش دیگری از

۵۶ بیمار غیروابسته مبتلا به HOKPP، ۴۰ بیمار پیوستگی به ژن *CACNL1A3* را نشان دادند، در حالی که ۵ نفر دارای پیوستگی به ژن *SCN4A* بودند و در ۱۳ بیمار، موتاسیونی یافت نگردید که این امر حاکی از هتروژنیتی ژنتیکی بیماری است [۲۰]. در یک گزارش نشان داده شد که HOKPP دارای هتروژنیتی ژنتیکی بوده و یک خانواده بزرگ فرانسوی مبتلا به HOKPP از نظر ژنتیکی به 1q32 پیوستگی نشان ندادند [۲۲].

نشانه‌های بیماری در دوران کودکی و نوجوانی بروز می‌کند و به ندرت تا پس از ۲۵ سالگی به تأخیر می‌افتد. مطالعات نشان می‌دهد که بیماران دارای موتاسیون، بوضوح دارای سن بروز پایین‌تری (حدود ۱۰ سال) در مقایسه با بیماران بدون موتاسیون (حدود ۲۲ سال) هستند. همچنین در ۸۰٪ بیماران دارای موتاسیون در ژن *CACNL1A3* بیوپسی عضلانی تغییرات حفره‌ای^۱ را نشان می‌دهد؛ در حالی که این تغییرات در هیچ‌یک از بیماران بدون موتاسیون مشاهده نگردید. درمان با استازولامید در ۸۵٪ بیماران با موتاسیون و در ۱۰۰٪ بیماران بدون موتاسیون، سودمند بود [۲۱]. این بیماری کاهش نفوذ آشکاری در زنان نشان می‌دهد؛ در حالی که نفوذ آن در مردان ۱۰۰٪ است. لذا بروز آن در جنس مذکر بیشتر می‌باشد.

1 - Vacuolar

نتایج مطالعه حاضر از نظر نفوذ بالاتر بیماری در جنس مذکر، تأیید کننده سایر مطالعات است [۲۳]. اما نکته جالب توجه در این شجره‌نامه آن است که در اینجا برخلاف سایر مطالعات نفوذ ۱۰۰٪ در مردان دیده‌ نمی‌شود، به طوری که فرد شماره III-7 و فرد شماره IV-35 مردان بدون علامتی هستند که دارای پسران مبتلا می‌باشند. مشابه این وضعیت در یکی از مطالعات گزارش گردیده است جایی که در آن یک مرد غیرمبتلا دارای دو دختر مبتلا از دو همسر مجزا بوده و یکی از این دختران مبتلا، دارای پسری مبتلا بود [۲۴]. در بیماران با موتاسیون در ژن *SCN4A* نفوذ کامل بیماری در مرد و زن دیده می‌شود. با توجه به کاهش نفوذ در جنس مؤنث در این مطالعه به نظر نمی‌رسد موتاسیون مسبب بیماری در این خانواده در ژن *SCN4A* باشد. در این بیماران سن بروز بیماری پایین‌تر بوده و دردهای عضلانی بدنال حملات دیده می‌شود. به نظر می‌رسد بررسی بالینی و الگوی وراثت ژنتیکی بیماری بتواند تا حدودی به شناخت علت بروز بیماری، پیش‌آگهی آن و نیز مدیریت درمان بیماری کمک نماید. مشاوره ژنتیکی به اعضای خانواده در مورد نحوه توارث و ریسک انتقال به فرزندان و نیز توصیه‌های غذایی (کم کربوهیدرات، کم نمک و غنی از پتاسیم) نیز از اهمیت به‌سزایی در کنترل بیماری برخوردار است.



مراجع

1. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralyzes: a review of etiologies, pathophysiology, presentation and therapy. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 143-6
2. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 1991; 60:339-54.
3. Tawil R, McDermott MP, Brown RJ, et al. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralysis. Working Group on Periodic Paralysis. *Ann Neurol* 2000; 47: 46-53.
4. Kantola IM, Tarssanen LT. Familial hypokalaemic periodic paralysis in Finland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(4): 322-4.
5. Caciotti A, Morrone A, Domenici R, Donati MA, Zammarchi E. Severe prognosis in a large family with hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2003; 27:165-9.
6. Lapie P, Lory P, Fontaine B. Hypokalemic periodic paralysis: an autosomal dominant muscle disorder caused by mutations in a voltage-gated calcium channel. *Neuromuscul Disord* 1997; 7 (4): 234-40.
7. Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 5223-38.
8. Ng WY, Lui KF, Thai AC, Cheah JS. Absence of ion channels CACNA1S and SCN4A mutations in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Thyroid* 2004; 14(3):187-190.
9. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM* 2001; 94 (3): 133-9.
10. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, et al. Mapping of hypokalemic periodic paralysis locus to chromosome 1q31-32 in 3 European families. *Nat Genet* 1994; 6:267-72
11. Ptacek LJ, Tawil R, Grigg RC, et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic paralysis. *Cell* 1994; 77: 863-8
12. Catterall WA. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Trends Neurosci* 1993; 16 (12): 500-6.
13. Kleopa KA, Barch RL. Genetic disorders of neuromuscular ion channels. *Muscle Nerve* 2002; 26:299-325
14. Abbott GW, Butler MH, Bendahhou S, Dalakas MC, Ptacek LJ, Goldstein SA. MiRP2 forms potassium channels in skeletal muscle with Kv3.4 and is associated with periodic paralysis. *Cell* 2001; 104: 217-231.
15. Kim SH, Kim UK, Chae JJ, et al. Identification of mutations including de novo mutations in Korean patients with hypokalemic periodic paralysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 939-44.
16. Grosson CS, Esteban J, McKenna-Yasek D, Gusella JF, Brown RH. Hypokalemic periodic paralysis mutations: confirmation of mutation and analysis of founder effect. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 27-31.
17. Davies NP, Eunson LH, Samuel M, et al. Sodium channel gene mutations in hypokalemic periodic paralysis: an uncommon cause in the UK. *Neurology* 2001; 9:1323-5
18. Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, et al. Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(17):9549-54.
19. Davies NP, Eunson LH, Samuel M, Hanna MG. Sodium channel gene mutations in hypokalemic periodic paralysis: an uncommon cause in the UK. *Neurology* 2001; 57(7): 1323-5.
20. Sternberg D, Maisonneuve T, Jurkat-Rott K, et al. Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain* 2001; 124(Pt 6):1091-9.
21. Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology* 2004; 63(9): 1647-55.
22. Plassart E, Elbaz A, Santos JV, et al. Genetic heterogeneity in hypokalemic periodic paralysis (hypoPP). *Hum Genet* 1994; 94(5): 551-6.
23. Lin SH, Hsu YD, Cheng NL, Kao MC. Skeletal muscle dihydropyridine-sensitive calcium channel (CACNA1S) gene mutations in chinese patients with hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 2005;329: 66-70.
24. Ropers HH, Szliwowski HB. Periodic hypokalemic paralysis transmitted by an unaffected male with negative family history: a delayed mutation? *Hum Genet* 1979; 48(1): 113-6.
25. Kim JB, Lee KY, Hur JK. A Korean family of hypokalemic periodic paralysis with mutation in a voltage-gated calcium channel (R1239G). *J Korean Med Sci* 2005; 20: 162-5.