

## ● گزارش موردي



### بررسی بالینی و الگوی وراثت ژنتیکی مواردی از فلچ دوره‌ای هاپیوکالمیک فامیلی در استان لرستان

چکیده

فلچ دوره‌ای هاپیوکالمیک یک اختلال نادر اتوژومی غالب در عضلات اسکلتی است که مشخصه آن حملات دوره‌ای فلچ همراه با سقوط سطح پتابسیم 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 غذایی نشاسته‌ای دچار ضعف ناگهانی چهار اندام می‌شود. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیمار در زمان حمله منطبق با وضعیت هاپیوکالمی 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 اتوژومال غالب با کاهش نفوذ در جنس مؤنث است. این بیماری دارای هتروژنیتی ژنتیکی است اما دو زن عمدۀ دخیل در آن *CACNLIA3* و *SCN4A* هستند. در بیماران با موتاسیون در زن *SCN4A* نفوذ کامل بیماری در مرد و زن دیده می‌شود. لذا به نظر می‌رسد زن 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:** فلچ دوره‌ای هاپیوکالمیک، کانال کلسیمی، موتاسیون

دکتر سعید مروتی\*

دکتر سید محمد جواد حسینی\*

دکتر علی کرمی\*

دکتر محمد یاسر کیارودی\*

دکتر محمد حسن قدیانی\*

دکتر رضا رنجبر\*

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. پژوهشکی عمومی، دانشگاه علوم

پزشکی بقیه الله(عج)

۵. استادیار بیماری‌های داخلی،

سازمان پژوهشی قانونی کشور

۶. استادیار باکتری‌شناسی، دانشگاه

علوم پزشکی بقیه الله(عج)

\*نشانی نویسنده مسئول: تهران، خیابان

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

تحقیقات بیولوژی مولکولی، تلفن: ۸۰۳۹۸۸۳

پست الکترونیک: morovvat@outlook.com



نمی‌باشد.

شناسایی سریع مبتلایان به فلنج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک از آن جهت دارای اهمیت است که درمان اولیه این گروه از علل هایپوکالمی با سایر بیماری‌ها متفاوت بوده و در درمان آنها میزان کمتری از پتاسیم مورد نیاز است و نیز هایپرکالمی ریباند یک تهدید بالقوه درمان آنان به شمار می‌رود [۹]. با توجه به این امر و نیز شیوع پایین فلنج دوره‌ای هایپوکالمیک خانوادگی، در این مطالعه به بررسی فلنج دوره‌ای خانوادگی هایپوکالمیک در یک خانواده بزرگ در استان لرستان پرداخته شد و شجره‌نامه آنها مورد بررسی قرار گرفت.

## معرفی بیمار

بیمار آقایی ۱۸ ساله اهل خرم آباد است که از ۴ سال قبل از مراجعته به ذنبال مصرف غذاهای نشاسته‌ای مانند برنج و سبزیجنبی نیز دچار ضعف ناگهانی چهار اندام می‌شود. 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 نمی‌باشد. این حملات تا زمان بررسی بیمار در ۱۸ سالگی ۴ بار تکرار شده است. در معاینه فیزیکی عالیمی از بزرگی تیروئید وجود نداشت. بیمار تاکیکارد نبود. فوندوسکوپی نرمال بود. معاینات نورولوژیک نکته خاصی

خواب رخ می‌دهند؛ 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 ذنبال حملات دیده شود. این حملات با تجویز پتاسیم ختم می‌گردد. درمان‌های ابتدایی در مواردی که غلظت پتاسیم سرم بیشتر از  $2/5 \text{ mEq/L}$  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 می‌باشد. داروهایی مانند اسپیرونولاكتون و استازولامید در پیشگیری از حملات با موفقیت به کار رفته‌اند [۳]. شیوع این بیماری حدود یک مورد در ۱۰۰ هزار است [۴، ۵].

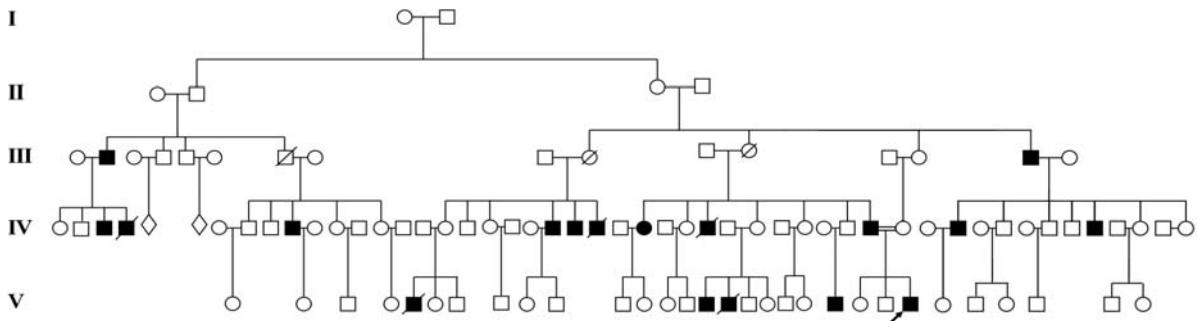
این بیماری معمولاً در دهه دوم عمر بروز نموده و حدود یک سوم بیماران قبل از ۱۶ سالگی بیماری را ظاهر می‌سازند [۶]. بطور کلی فلنج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک را می‌توان به سه گروه اصلی طبقه‌بندی نمود [۷]: فلنج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک خانوادگی، فلنج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک همراه با تیرو توکسیکوز [۸] که به عنوان عوارض نادر تیرو توکسیکوز ایجاد می‌گردد و انواعی که اصطلاحاً ایدیوپاتیک و یا اسپورادیک نامیده می‌شوند که در آنها سابقه خانوادگی از فلنج دوره‌ای هایپوکالمیک وجود نداشته و مبتلا به پرکاری تیروئید نیز

## مقدمه

به طور کلی تشخیص افتراقی‌های هایپوکالمی طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها را شامل می‌شود، اما زمانی که هایپوکالمی همراهی با ضعف مفرط عضلانی داشته باشد، این تشخیص‌ها بسیار محدودتر خواهد شد [۱]. در حالت اخیر فلنج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک<sup>۱</sup> به عنوان یک گروه تشخیصی عمده مطرح می‌باشد. در این بیماری‌ها، هایپوکالمی و فلنج، به علت شیفت به داخل پتاسیم ایجاد می‌گردد [۲]. در مقابل در بیمارانی که دچار فلنج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک نیستند، تخلیه واقعی پتاسیم از راه کلیه و یا مسیر خارج کلیوی (گوارشی) علت ایجاد هایپوکالمی می‌باشد.

فلنج دوره‌ای هایپوکالمیک (HOKPP) یک اختلال نادر اتوزومی غالب در عضلات اسکلتی است که منجر به عملکرد غیرطبیعی کانال‌های یونی شده و مشخصه آن حملات دوره‌ای فلنج یا ضعف عضلانی با شدت‌های متفاوت همراه با سقوط سطح پتاسیم خون می‌باشد. 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 می‌انجامد. حملات به طور نمونه در زمان

1 - Hypokalemic Periodic Paralysis (HOKPP)



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 پرباند وجود دارد که در شجره‌نامه مشخص است. شجره‌نامه نشان می‌دهد که بیماری مذکور در این خانواده‌ها دارای الگوی وراثی 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 (پرباند) در هیج 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 درگذشته است. با این توجه و شک بیماری ارثی، شجره‌نامه خانوادگی تهیه شد.

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

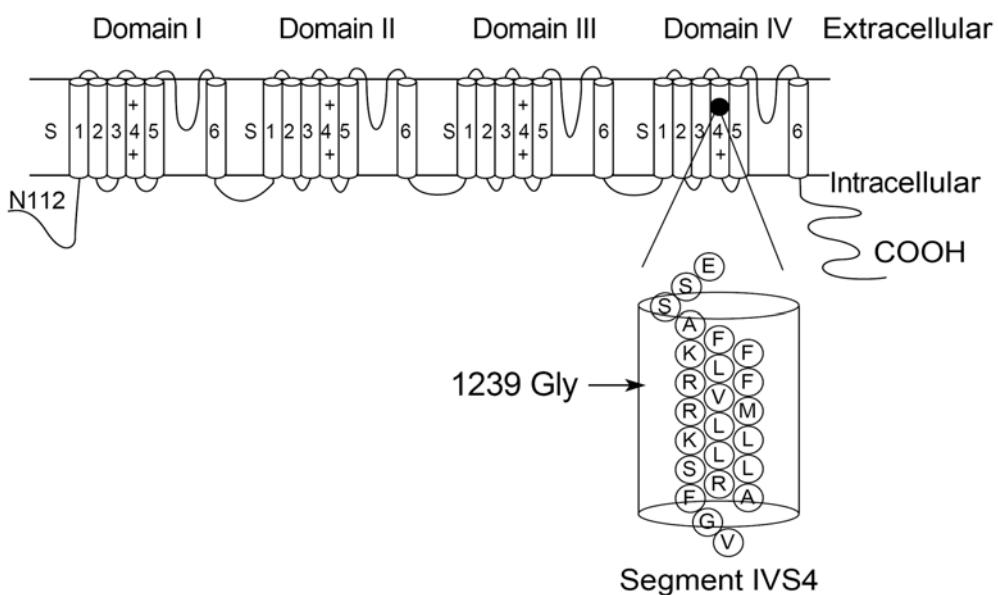
FBS: ۸۸ mg/dl, Cr: ۰.۸ mg/dl,  
Na: ۱۴۳ mEq/L, K: ۴.۱ mEq/L,  
Ca: ۹.۷ mg/dl, TSH: ۳.۱ μU/ml,  
T4: ۸.۲ μg/dl, T3: ۱.۳ nmol/L,  
CK: ۱۶۰ U/L, LDH: ۲۰۰ U/L,  
AST: ۳۰ U/L, ALT: ۲۸ U/L  
در مدارک پزشکی بیمار که مربوط به حملات قبلی می‌باشد، در سال‌های ۷۸ و ۸۲ دو مورد پتانسیم ۲/۲ mEq/L و ۱/۷ گزارش شده و نیز در حین حملات، یافته‌های EKG منطبق بر وضعیت هایپوکالمی 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

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

همان طور که در شجره‌نامه (شکل یک) دیده می‌شود پرباند (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 عمه‌های 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 فلچ دوره‌ای هایپوکالمیک می‌باشند. موارد دیگری از ابتلا نیز در خویشاوندان دورتر پرباند وجود دارد که در شجره‌نامه مشخص گردیده





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

[۱۵، ۱۴]. موتاسیون یون Arg528His در سگمان S4 از دامنه II و موتاسیون‌های Arg1239Gly و Arg1239His از دامنه IV زیرواحد  $\alpha_1$  قرار دارند [۱۵]. S4 از دامنه IV زیرواحد  $\alpha_1$  تشکیل شده است. زیرواحد  $\alpha_1$  حفره هدایت کننده یونی را تشکیل داده و دارای رسپتور برای دی هیدروپیریدین (DHP) و تنظیم کننده عملکرد زیرواحد  $\alpha_1$  می‌باشد. زیر واحد  $\alpha_1$  از چهار زنجیره داخل غشایی (دامنه I تا IV) تشکیل یافته که هر یک دارای شش سگمان  $\alpha$  هیلیکس می‌باشد (S1 تا S6). (شکل دو) تاکنون سه موتاسیون مختلف در این ژن در بیماران سفیدپوست مبتلا به HOKPP شناسایی شده است: Arg1239Gly و Arg1239His، Arg528His و Arg1239Gly با شیوع کمتری دیده شده است [۱۶]. از دیگر موتاسیون‌های دخیل در این بیماری موتاسیون در ژن SCN4A است که کدکننده زیرواحد  $\alpha$  کanal سدیمی وابسته به ولتاژ عضلات اسکلتی است. ساختار کanal‌های سدیمی نیز شبیه به کanal‌های پتانسیمی بوده و از ۴ دامنه و ۶ سگمان

وابسته به ولتاژ از پنج زیرواحد  $\alpha_1$ ،  $\alpha_2$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$  و  $\delta$  تشکیل شده است. زیرواحد  $\alpha_1$  حفره هدایت کننده یونی را تشکیل داده و دارای رسپتور برای دی هیدروپیریدین (DHP) و تنظیم کننده عملکرد زیرواحد  $\alpha_1$  می‌باشد [۱۳]. زیر واحد  $\alpha_1$  از چهار زنجیره داخل غشایی (دامنه I تا IV) تشکیل یافته که هر یک دارای شش سگمان  $\alpha$  هیلیکس می‌باشد (S1 تا S6). (شکل دو) تاکنون سه موتاسیون مختلف در این ژن در بیماران سفیدپوست مبتلا به HOKPP شناسایی شده است: Arg1239Gly و Arg1239His، Arg528His و Arg1239Gly با شیوع کمتری دیده شده است [۱۶]. از دیگر موتاسیون‌های دخیل در این بیماری موتاسیون در ژن SCN4A است که کدکننده زیرواحد  $\alpha$  کanal سدیمی وابسته به ولتاژ عضلات اسکلتی است. ساختار کanal‌های سدیمی نیز شبیه به کanal‌های پتانسیمی بوده و از ۴ دامنه و ۶ سگمان

سرمی پتانسیم در زمان حملات به دو دسته هایپرکالمیک و هایپوكالمیک طبقه‌بندی می‌شوند. هر دو اختلال، الگوی تواریثی اتوزومال غالب دارند. آنالیز پیوستگی نشان داده است که جایگاه کاندید برای این بیماری در کروموزوم یک، ناحیه 32-31q باقاعدگی ۱q31-32 در کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ دارد. ژن CACNLIA3 که رمز کننده زیر واحد  $\alpha_1$  کanal کلسیمی وابسته به ولتاژ در عضله بوده و حساس به دی هیدروپیریدین است، در این جایگاه می‌باشد [۱۱]. گیرنده دی هیدروپیریدینی متعلق به خانواده‌ای از کanal‌های یونی وابسته به ولتاژ است که همراه با کanal‌های پتانسیمی، سدیمی و کلسیمی ساختمان مشترکی را تشکیل می‌دهد [۱۲]. یک کanal کلسیمی

نتایج مطالعه حاضر از نظر نفوذ بالاتر بیماری در جنس مذکور، 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 دیده‌نمی‌شود، به طوری که فرد شماره ۷-III و فرد شماره ۳۵-IV 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 زن *SCN4A* نفوذ کامل بیماری در مرد و زن دیده می‌شود. با توجه به کاهش نفوذ در جنس مؤنث در این مطالعه به‌نظر نمی‌رسد موتاسیون مسبب بیماری در این خانواده در زن *SCN4A* باشد. در این بیماران سن بروز بیماری پایین‌تر بوده و دردهای عضلانی بدنیال حملات دیده می‌شود. به‌نظر 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.

۶۵ بیمار غیروابسته مبتلا به HOKPP ۴۰، *CACNLIA3* را بیمار پیوستگی به زن نیز در نشان دادند، در حالی که ۵ نفر دارای پیوستگی به زن *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 ۱q32 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٪ *CACNLIA3* بیماران دارای موتاسیون در زن *SCN4A* بودند [۲۰]. در مطالعه دیگری *HOKPP*، ۴۰ نفر دارای موتاسیون در *CACNLIA3* و ۵ نفر دارای موتاسیون در زن *SCN4A* بودند [۲۰]. در مطالعه دیگری، از ۵۶ خانواده مبتلا به *HOKPP*، موتاسیون‌های *Arg528His* و *Arg528His* بیماران دارای *CACNLIA3* در زن *Arg1239His* شایع‌ترین موتاسیونها بوده و در ۳۱ خانواده یافت شدند، ۵ خانواده دارای موتاسیون‌هایی در زن *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 *CACNLIA3* بودند در حالی که تنها یک خانواده دارای موتاسیون در زن *SCN4A* بودند [۲۱]. همچنین در گزارش دیگری از

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 *His* و *Arg672Gly* در دامنه II حسگر ولتاژ در زیر واحد  $\alpha$  کanal سدیمی عضلات اسکلتی یافت شد [۱۸]. در گزارشی از ۳۶ خانواده مبتلا به HOKPP، در ۱۱ خانواده موتاسیون در زن *SCN4A* و در یک خانواده موتاسیون در زن *SCN4A* دیده شد. موتاسیون در زن *SCN4A* همچنین عامل فلچ‌های دوره‌ای هایپرکالمیک (HYPP) است [۱۹]. در گزارش دیگری از ۵۸ بیمار مبتلا به *HOKPP*، ۴۰ نفر دارای موتاسیون در زن *CACNLIA3* و ۵ نفر دارای موتاسیون در زن *SCN4A* بودند [۲۰]. در مطالعه دیگری، از ۵۶ خانواده مبتلا به *HOKPP*، موتاسیون‌های *Arg528His* و *Arg528His* بیماران دارای *CACNLIA3* در زن *Arg1239His* شایع‌ترین موتاسیونها بوده و در ۳۱ خانواده یافت شدند، ۵ خانواده دارای موتاسیون‌هایی در زن *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 *CACNLIA3* بودند در حالی که تنها یک خانواده دارای موتاسیون در زن *SCN4A* بودند [۲۱]. همچنین در گزارش دیگری از

## مراجع

1. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralyses: 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. Scriver 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 CACN1AS 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.