مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۲۵، شماره ۲، تابستان۱۳۸٦: ۲٤۹-۲٤٤

● گزارش موردی

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

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)
٤. پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)
٥. استادیار بیماری‌های داخلی، سازمان پزشکی قانونی کشور
٦. استادیار باکتری‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)

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 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 به‌نظر 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 دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۹/۳۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸٦/۵/۱۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸٦/۷/۲۸

* نشانی نویسنده مسئول: تهران، خیابان ملاصدرا، کلینیک بقیه اله (عج)، طبقه سوم، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، تلفکس: ۸۸۰۳۹۸۸۳
پست الکترونیک: morovvati@hotmail.com

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

به طور کلی تشخیص افتراقی‌های هایپوکالمی طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها را شامل می شود، اما زمانی که هایپوکالمی همراهی با ضعف مفرط عضلانی داشته باشد، این تشخیص‌ها بسیار محدودتر خواهند شد [۱]. در حالت اخیر فلج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک[1] به عنوان یک گروه تشخیصی عمده مطرح می‌باشند. در این بیماری‌ها، هایپوکالمی و فلج، به علت شیفت به داخل پتاسیم ایجاد می‌گردد [۲]. در مقابل در بیمارانی که دچار فلج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک نیستند، تخلیه واقعی پتاسیم از راه کلیه و یا مسیر خارج کلیوی (گوارشی) علت ایجاد هایپوکالمی می‌باشد.

فلج 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 فلج 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 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 دنبال حملات دیده شود. این حملات با تجویز پتاسیم ختم می‌گردند. درمان‌های ابتدایی در مواردی که غلظت پتاسیم سرم بیشتر از ۲/۵ 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 اسپیرونولاکتون 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 فلج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک را می‌توان به سه گروه اصلی طبقه‌بندی نمود [۷]: فلج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک خانوادگی، فلج‌های دوره‌ای هایپوکالمیک همراه با تیروتوکسیکوز [۸] که به عنوان عوارض نادر تیروتوکسیکوز ایجاد می‌گردند و انواعی که اصطلاحاً ایدیوپاتیک و یا اسپورادیک نامیده می‌شوند که در آنها سابقه خانوادگی از فلج دوره‌ای هایپوکالمیک وجود نداشته و مبتلا به پرکاری‌تیروئید نیز نمی‌باشند.

شناسایی سریع مبتلایان به فلج‌های 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 می رود [۹]. با توجه به این امر و نیز شیوع پایین فلج دوره‌ای هایپوکالمیک خانوادگی، در این مطالعه به بررسی فلج دوره‌ای خانوادگی هایپوکالمیک در یک خانواده بزرگ در استان لرستان پرداخته شد و شجره‌نامه آنها مورد بررسی قرار گرفت.

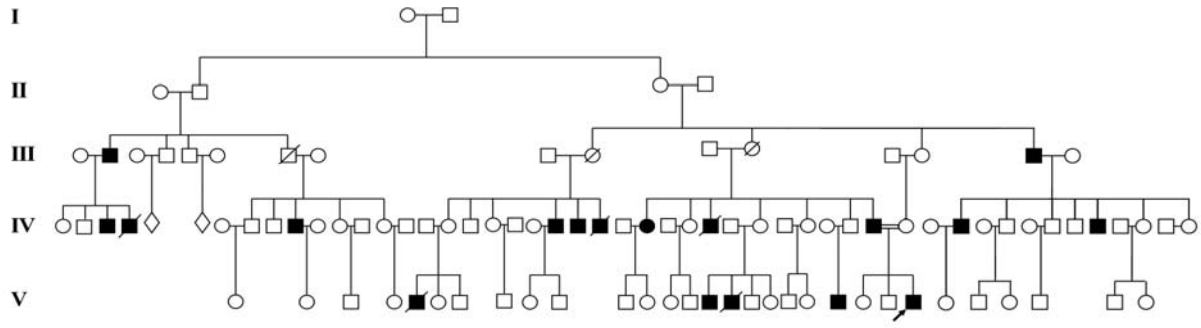
معرفی بیمار

بیمار آقایی ۱۸ ساله اهل خرم آباد است که از ۴ سال قبل از مراجعه به دنبال مصرف غذاهای نشاسته‌ای مانند برنج و سیب‌زمینی 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 علایمی از بزرگی تیروئید وجود نداشت. بیمار تاکیکارد نبود. فوندوسکوپی نرمال بود. معاینات نورولوژیک نکته خاصی

1 - Hypokalemic Periodic Paralysis (HOKPP)

Archive of SID

www.SID.ir



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.

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 µU/ml,
T4: 8.2 µg/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 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 سالگی به دنبال ضعف شدید و نارسایی تنفسی درگذشته است. با این توجه و شک بیماری ارثی، شجره‌نامه خانوادگی تهیه شد.

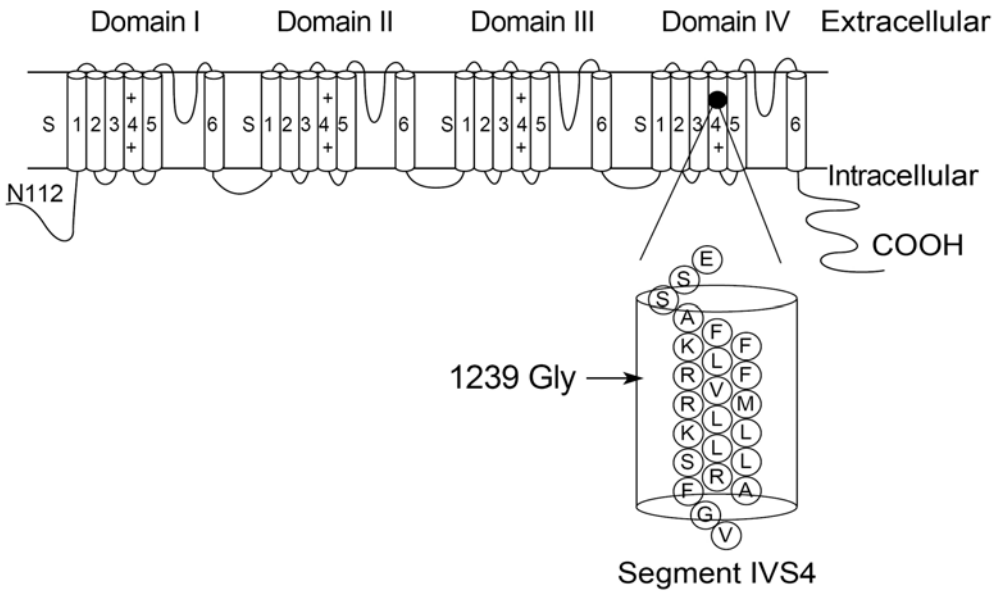
تحلیل شجره‌نامه

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 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 فلج دوره‌ای هایپوکالمیک می‌باشند. موارد دیگری از ابتلا نیز در خویشاوندان دورتر پروباند وجود دارد که در شجره‌نامه مشخص گردیده 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 به‌نظر 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.

بحث

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

Archive of SID
www.SID.ir



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

سرمی 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 *CACNL1*A3 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 زیرواحد α_1، α_2، β، γ و δ تشکیل شده است. زیرواحد 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 زیرواحد 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 زیرواحد 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 زیرواحد 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

Archive of SID

www.SID.ir

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 زیرواحد α کانال سدیمی عضلات اسکلتی یافت شد [۱۸]. در گزارشی از ۳۶ خانواده مبتلا به HOKPP، در ۱۱ خانواده موتاسیون در ژن *CACNL1*A3 و در یک خانواده موتاسیون در ژن *SCN4A* دیده شد. موتاسیون در ژن *SCN4A* همچنین عامل فلج‌های دوره‌ای هایپرکالمیک (HYPP) است [۱۹]. در گزارش دیگری از ۵۸ بیمار مبتلا به HOKPP، ۴۰ نفر دارای موتاسیون در ژن *CACNL1*A3 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 *CACNL1*A3 شایع‌ترین موتاسیونها بوده و در ۳۱ خانواده یافت 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 *CACNL1*A3 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 *CACNL1*A3 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 *CACNL1*A3 بیوپسی عضلانی تغییرات حفره‌ای[1] 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 دیده‌نمی‌شود، 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 به‌نظر نمی‌رسد موتاسیون مسبب بیماری در این خانواده در ژن *SCN4A* باشد. در این بیماران سن بروز بیماری پایین‌تر بوده و دردهای عضلانی بدنبال 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.

Archive of SID
www.SID.ir

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, Maisonobe 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.*

Archive of SID

www.SID.ir