

Hipokalemik Periyodik Paralizili Bir Türk Hastada Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanal Mutasyonu, R1239H: Olgu Sunumu

Onur Sakallıoğlu, Faysal Gök, Halil İbrahim Aydın, Süleyman Kalman, Sabahattin Vurucu

GATA Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Hipokalemik periyodik paralizili bir Türk hastada voltaj bağımlı kalsiyum kanal mutasyonu, R1239H: Olgu Sunumu
Hipokalemik periyodik paralizi (HPP), epizodik hipokaleminin eşlik ettiği geri dönüşümlü kas güçsüzlüğü atakları ile karakterize nadir bir hastalıktır. En sık sebepleri, sırasıyla, ailesel periyodik paralizi (APP), tirotoksik periyodik paralizi (TPP) ve sporadik periyodik paralizidir (SPP). Son yıllardaki moleküler çalışmalar, APP ve SPP'de başlıca mutasyonların iskelet kası voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında bulunan dihidropiridin reseptörlerinde olduğunu ortaya çıkarmıştır. Genetik incelemesinde kalsiyum kanallarını kodlayan gen olan CACNA1S'in 30. ekzonundaki 1239. nükleotidde R (arginin) yerine H (histidin) amino asiti değişikliği tespit edilen, 13 yaşındaki olgu Türkiye'den mutasyonu bildirilen ilk HPP vakasıdır.

Anahtar kelimeler: Hipokalemik periyodik paralizi, voltaj bağımlı kalsiyum kanal mutasyonu, dihidropiridin reseptörü, Türkiye

ABSTRACT

Voltage dependent calcium channel mutation in a Turkish patient with hypokalemic periodic paralysis, R1239H: Case Report

Hypokalemic periodic paralysis (HPP) is a rare disease characterized by reversible attacks of muscle weakness accompanied by episodic hypokalemia. The most common causes of HPP are familial periodic paralysis (FPP), thyrotoxic periodic paralysis (TPP) and sporadic periodic paralysis (SPP), respectively. Recent molecular work has revealed that the majority of FPP and SPP is due to mutations in a skeletal muscle voltage-dependent calcium-channel: dihydropyridine receptor. We report a 13-yr- old boy with HPP. Genetic examination identified a mutation of nucleotide 1239 R (arginine) to H (histidine) in exon 30 of the calcium-channel gene, CACNA1S. This boy is the first case of HPP in whom CACNA1S mutation is reported from Turkey.

Key words: Hypokalemic periodic paralysis, voltage dependent calcium channel mutation, dihydropyridine receptor, Turkey

Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5:120-122

GİRİŞ

Hipokalemik periyodik paralizi (HPP), serum potasyum düzeyindeki periyodik düşümlere bağlı olarak, iskelet kaslarında paralizi atakları ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Potasyumun (K⁺) geçici olarak hücre içine girdiği veya vücuttan atılımındaki kalıcı artışa bağlı olarak gelişir. HPP'nin en sık sebebi, otozomal dominant bir iskelet kası hastalığı olan ve daha çok batılı ülkelerde görülen ailesel periyodik paralizidir (APP). HPP'nin diğer se-

bepleri arasında sayılan tirotoksik periyodik paralizi (TPP) ve sporadik periyodik paralizi (SPP) ise Asyalılarda sık görülür. Türkiye'den bildirilen vakalar bazında incelendiğinde ise en yaygın olan TPP'dir (1-3).

APP; çoğunlukla, iskelet kasının dihidropiridin reseptörü olarak da bilinen kalsiyum kanalı α 1-subunitinin kodlandığı ve 1q31-32 numaralı kromozomda yerleşik CACNA1S geni mutasyonlarına; daha nadir olarak ise sodyum kanal geni mutasyonlarına (SCN4A) bağlıdır (4,5). Patogeneizde kas fibrillerinin uyarılabilirliği azalmıştır. Iskelet kası kalsiyum kanal mutasyonlarının kas fibril uyarımını engelleme mekanizması ise henüz kesinlik kazanmamıştır. Şimdiye kadar bildirilen CACNA1S mutasyonlarından başlıcaları missens R528H, R1239 ve R1239G'dir (6). Klinik tablosu tirotoksikoz dışında TPP ile, aile hikayesi dışında ise SPP ile aynıdır. Yapılan genetik analizlerde TPP'de mutasyon saptanamazken, SPP'de ise her üç mu-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Onur Sakallıoğlu
GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlik, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-304-1897

Faks / Fax: +90-312-304-4381

Elektronik posta adresi / E-mail address: onursakallioğlu@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 26 Eylül 2008 / September 26, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18 Kasım 2008 / November 18, 2008

tasyon tespit edilmiştir (7).

HPP'de genetik çalışmalar 1990'lı yıllardan itibaren hız kazanmıştır. İlk kez 1994'te CACNA1S etken mutasyon olarak linkage analiz ile gösterilmiş, SCN4A'ya bağlı mutasyonlar ise 1999-2000'de ortaya çıkartılmıştır (4,5). Türkiye'den ise HPP mutasyonları ile ilgili henüz bildirilmiş bir seri veya olgu sunumu yoktur.

OLGU SUNUMU

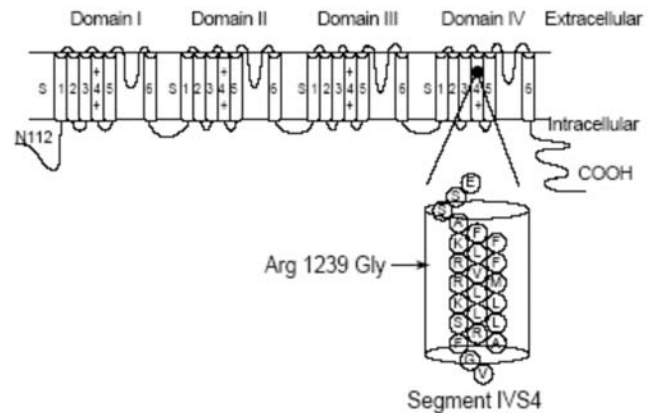
13 yaşında erkek hasta, yaklaşık 8 yıldır her gün, aralıklarla gelen ve hafiften şiddetliye kadar farklı derecelerde olabilen hareket kısıtlılığı ve ağrı şikayetleri ile başvurdu. Sıklıkla her dört ekstremitesindeki paralizisi nedeniyle oluşan ağrı ile sabaha doğru uyanıyor, oturma ve yürüme esnasında zorluk çekiyor, ancak öğleden sonraları yakınmaları azalıyor. İlaveten, aşırı karbonhidrat, tuzlu yemek, fazla hareket sonrasında kas güçsüzlüğü artıyor veya kaslarını kullanamıyordu. Aile öyküsünde yakınları arasında benzer şikayetleri olan kimse yoktu. Fizik incelemesi, özellikle kan basıncı ve nörolojik muayenesi olmak üzere, laboratuvar analizlerinde ve radyolojik tetkiklerinde anormal bir bulgu saptanmadı. Ancak ataklar esnasında yapılan muayenesinde tüm ekstremitelerde gelişen paralizisi yanında laboratuvar incelemesinde kan pH'ı, bikarbonatı (pH 7.39, HCO₃ 24 mEq/L), sodyum, kalsiyum, klor, fosfor, magnezyum, paratiroid hormon, aldosteron ve renin aktivitesi düzeyleri normal iken, serum K⁺u düşük (3mEq/L ve altı) ve elektrokardiyografisinde ST-depresyonu ile U-dalgası tespit edildi. İdrar pH, dansite ve elektrolit atılımları (kalsiyum, sodyum, potasyum, fosfor, ürik asit) normaldi. Elektromyografisinde (EMG) kas veya periferik sinirlere ait patolojisi saptanmayan hastanın, tiroid fonksiyon testlerinde anormallik yoktu. Aile öyküsü olmadığı için genetik HPP sebepleri başlangıçta düşünülmedi. Ancak klinik tablonun ataklar halinde devam etmesi ve ilave başka bulgularının olmaması nedeniyle genetik analiz planlandı. Bu amaçla yapılan araştırmalar neticesinde, Ulm Üniversitesi, Almanya, ile temas kurularak yaptırılan genetik analizinde CACNA1S geninde R1239H mutasyonu tespit edildi. Tedavi olarak ataklar esnasında parenteral K⁺ replasmanı, koruyucu tedavi olarak ise tuzdan fakir diyet ve asetozolamit önerildi. Atakların kontrol altına alınmadığı durumlarda profilaktik olarak spironalaktona geçildi. Depolarizan kas gevşeticiler ile genel anestezi almaması konusunda hasta bilgilendirildi.

TARTIŞMA

Hipokalemi, vücuttaki potasyum eksikliği yanında, potasyumun anormal olarak hücre içine kaymasından kaynaklanır (8). Yapılan incelemede olgumuzda potasyum alımında azlık veya kaybında artış yoktu. Üstelik ataklar arası dönemde tamamen normal olması, K⁺un periyodik olarak hücre içine geçtiğini destekliyordu. Dolayısıyla, klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada HPP düşünüldü. HPP'nin genetik dışı sebeplerinden olan alkalozis, insülin kullanımı, artmış beta adrenerjik aktivite, baryum intoksikasyonu, kan hücresel elemanlarında (lökosit, eritrosit ve trombosit) artış, tirotoksikoz, hipotermi veya pseudo hipokalemi dışlandıktan sonra genetik sebepler akla geldi ve yaptırılan mutasyon analizi ile tanı kondu.

APP, HPP'nin en sık sebebi olup, prevalansı 1/100 000'dir. Olguların 2/3'ü otozomal dominant ortaya çıkarken, 1/3'ü sporadik olarak görülür. SPP'li olguların klinik tablosu APP ile benzerlik gösterir. Paralitik krizler genellikle 1. veya 2. dekatta başlar. Atak sıklığı 15-30 yaş arası artarken, yaş ilerledikçe azalır. Karbohidrat ve tuzdan zengin yiyecekler, emosyonel stresler ve egzersiz sonrası istirahatler atakları presipite eder (7). Aşırı karbohidrat insülin, tuzlu diyet renal tübüler K⁺, stresler ise epinefrin salgımadaki artış yolu ile hipokalemiye neden olur.

İskelet kası dihidropiridin reseptörü veya voltaj bağımlı kalsiyum kanalı olarak da adlandırılan yapı, her biri altı transmembranöz segmentten oluşan dört bölge (domain) içerir (Şekil 1). Kalsiyum kanallarındaki mutasyonların tümü, voltaj sensörü olan segment 4'deki pozitif yüklü bir amino asit olan argininin bir başka amino



Şekil 1: İskelet kası voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (dihidropiridin reseptörü) şematik görünümü

asit ile değişmesinden kaynaklanır. Örneğin R528H mutasyonunda II. bölge 4. segmentindeki arginin yerine histidin gelirken, R1239H'de ise IV. bölge 4. segmentindeki arginin yerine histidin gelmiştir. APP'lerin büyük bir çoğunluğunda bu iki mutasyon (%48 R528H, %53 R1239H) mevcuttur. Biri ABD'li, 2'si Kore'li olmak üzere 3 SPP'li ailede ise de novo (yeni oluşan) R528H ve R1239H mutasyonları bildirilmiştir (9). Nadir bir hastalık olması ve genetik çalışmaların henüz yaygınlaşmaması sebepleriyle fenotip-genotip korelasyonları henüz kesin olarak ortaya çıkarılamamıştır. Ancak, her iki mutasyonun şimdiye kadar karşılaştırılabilen fenotipik özellikleri birbirine benzerdir. İnkomplet penetrans gösterirler yani her seferinde fenotipik olarak hastalık tüm özellikleri ile görülmez ve kadınlarda daha nadirdir. Diğer mutasyondan farklı olarak, R1239H'da hastalık başlangıç yaşı ve serum K⁺

düzeyleri nispeten daha düşüktür (10). Aile öyküsü olmaması ve hastalığın otozomal dominant olması nedeni ile olgunun büyük bir olasılıkla sporadik olduğu düşünüldü. Ancak, inkomplet penetrans özelliği sebebiyle, düşük bir ihtimalle de olsa, APP olabilirdi. Ebeveynlere genetik inceleme yaptırılmadığı için, mutasyonun ailesel veya sporadik geçtiği konusunda karar verilemedi.

Türkiye'den şimdiye kadar tirotoksikozza bağlı olanlar ile mutasyonu çalışılmamış, ancak tanısı klinik olarak konmuş bir APP vakası bildirilmiştir (1-3). Kalsiyum kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonların belirlenmesi, moleküler analiz sonuçlarının kısa sürede elde edilmesini mümkün kılmıştır. Bu sayede HPP'deki etyolojik nedenlerin ayırımı hızla yapılarak, doğru tedavi modalitesi seçimi ve genetik danışmanlık hizmeti verilmesi sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akar S, Comlekci A, Birlık M, et al: Thyrotoxic periodic paralysis in a Turkish male; the recurrence of the attack after radioiodine treatment. *Endocr J* 2005; 52: 149-151.
2. Koç F, Bozdemir H, Över F, Sarıca Y. Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi; 7 Olgunun analizi ve literatürün gözden geçirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46: 59-65.
3. Koç F, Bozdemir H, Sarıca Y. Familial periyodik paralizili bir aile. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45: 379-382.
4. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, et al. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *Nat Genet* 1994; 6: 267-272.
5. Sternberg D, Maissonobe 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: 1091-1099.
6. 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.
7. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM* 2001; 94: 133-139.
8. Schwartz GJ. Potassium. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005: p. 147-181.
9. Kim SH, Kim UK, Chae JJ, et al: Identification of mutations including de novo mutations in Korean patients with hypokalaemic periodic paralysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 939-944.
10. Fontaine B, Fournier E, Sternberg D, Vicart S, Tabti N. Hypokalemic periodic paralysis: a model for a clinical and research approach to a rare disorder. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 225-232.