

Parálisis Periódica Hipocalémica: Reporte de Caso

Hypokalemic Periodic Paralysis: Case Report

Raúl Reyes-Toledo,^{1,2} Laura Culma-Roa,² Ramón Medinan-Mur^{1,2}

Resumen

La parálisis periódica hipocalémica es una enfermedad agrupada entre las canalopatías del músculo esquelético que se caracteriza por crisis de debilidad muscular causada por disfunción de canales de calcio Cav1.1 o de sodio Nav1.4. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico confirmado por estudio genético de parálisis hipocalémica episódica y una breve discusión respecto a la importancia del análisis genético, sus implicaciones clínicas y terapéuticas.

Palabras clave: parálisis periódica hipocalémica, debilidad muscular, canales de sodio dependientes de voltaje, canales de calcio dependientes de voltaje, excitabilidad muscular, canalopatías.

Abstract

Hypokalemic periodic paralysis is a disease included in the skeletal muscle channelopathies, characterized by attacks of muscle weakness secondary to dysfunction of Cav1.1 calcium or Nav1.4 sodium channels. We report a case of a patient with a diagnosis of episodic hypokalemic paralysis confirmed by genetic study, and a brief discussion regarding the importance of genetic analysis, its clinical and therapeutic implications.

Keywords: hypokalemic periodic paralysis, muscle weakness, voltage-gated sodium channels, voltage-dependent calcium channels, muscle excitability, channelopathies.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 3, 2020

Introducción

La parálisis periódica hipocalémica es un desorden autosómico dominante que se encuentra agrupado entre las canalopatías del músculo esquelético. Se caracteriza por parálisis muscular flácida, causada por disfunción de los canales iónicos de calcio Cav1.1 (por mutación en el gen CACNA1S) o de sodio Nav1.4 (gen SCN4A) localizados en el músculo esquelético.¹ Estas alteraciones conducen a cambios de la permeabilidad de la membrana celular al potasio, disminuyendo sus niveles séricos, y alterando la excitabilidad de la fibra muscular.² Las crisis suelen desencadenarse con factores nutricionales, infecciosos, ambientales o con la actividad física. A pesar de que corresponde la forma más común de parálisis periódica es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 caso por 100.000 personas, afectando principalmente pacientes adolescentes, con mayor tasa de crisis de debilidad muscular entre los 15 y 35 años.^{3,4}

La información en nuestro país se limita a 3 reportes encontrados en la literatura; destacando el estudio reali-

zado por Ke Tie y colaboradores en 2009 que identificó una nueva mutación c.2627T>A (p.V876E) localizada en una nueva región de CACNA1S en el segmento S3 del dominio III, como la responsable de la enfermedad en una familia con 6 miembros identificados con la mutación, con una edad temprana (5.2 ± 3.6 años) e inusual de inicio, penetrancia completa y pronóstico severo, al presentarse en dos miembros de la familia muerte temprana por afectación de músculos respiratorios.^{5,6}

Se presenta un caso confirmado genéticamente de esta condición y se realiza una revisión de la literatura con énfasis en los aspectos fisiopatológicos y en el impacto de la caracterización de la mutación responsable en el pronóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Presentación del caso

Un hombre de 20 años de edad, soldado de las fuerzas militares, asiste a urgencias por 3 días de diarrea acuosa, con frecuencia de 3 deposiciones por día, asociado a debilidad muscular progresiva de las 4 extremidades hasta

¹Médico especialista en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia

²Estudiante de medicina, Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia:

Raúl Eduardo Reyes Toledo

Carrera 6 # 57-44 Int 1 Apto 20, Bogotá DC, Colombia

E-mail: rauleduardore@gmail.com

condicionar limitación completa para la movilidad sin comprometer los músculos de la respiración.

El paciente había consultado en el último año al servicio de urgencias en 5 oportunidades por episodios de debilidad muscular, 4 de ellos posterior a la actividad física, en 2 oportunidades se había documentado la presencia de hipocalcemia y los síntomas habían mejorado tras la hidratación y normalización del potasio sérico (Tabla 1). Negaba consumo de sustancias psicoactivas y sus antecedentes familiares eran negativos.

Al examen físico presentaba frecuencia cardiaca de 62 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto, presión arterial 130/72 mmHg y temperatura axilar normal. Su estado de conciencia era normal, sin embargo era llamativa la presencia de hipotonía, arreflexia y debilidad muscular de las 4 extremidades de predominio proximal. Laboratorios iniciales con hemoglobina de 13,7 gr/dl, leucocitos 9.700 células/ml y plaquetas 175000/ml. Gases arteriales, glucosa, calcio, creatinina, nitrógeno ureico, magnesio, sodio, cloro, glucosa sérica, creatinfosfoquinasa y coproscópico eran normales; destacaban un potasio sérico en 1.3 meq/L y un electrocardiograma anormal con hallazgos relacionados con hipocalcemia (Figura 1).

El paciente ingresó a salas de reanimación para monitorización electrocardiográfica, hidratación y reposición de potasio a través de catéter venoso central; su evolución fue favorable con normalización del potasio sérico, resolución completa de la debilidad y anomalías electrocardiográficas. Igualmente hubo mejoría de los síntomas gastrointestinales.

Posteriormente es trasladado a sala general de medicina interna; se desarrollaron estudios de potasio en orina de 24 horas, actividad de la renina plasmática, aldosterona sérica, cortisol sérico, TSH, T4 libre, electromiografía y neuroconducciones, los cuales fueron normales (Tabla 2).

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso.

Paraclínicos	Resultados
Electrolitos	K: 1.3 mEq/L, Cl: 112 mEq/L, Na 143 mEq/L, Calcio: 8.7 mg/dL
Gases Arteriales	pH: 7.42, pCO ₂ 36.1 mmHg, pO ₂ 86 mmHg, cHCO ₃ 20.1 mEq/L
Otros	CK: 74 umol/L (Normal)

Tabla 2. Estudios de extensión y seguimiento para evaluación de hipocalcemia

Tipo de Estudio	Resultados
TSH	4.27 mUI/L (ref: 0.45 – 4.49 mUI/L)
T4L	1.19 ng/dl (ref: 0.8 – 1.9 ng/dl)
Electrolitos	Glicemia basal 79, K: 4.8 mEq/L, Cl: 103 mEq/L, Ca: 9.4 mg/dL, Mg: 1.77 mg/dL
Azoados	Creatinina: 0.8 mg/dL, Nitrogeno ureico: 16 mg/dl
Potasio en orina	9 mmol/día
Cortisol libre en orina 24 horas	42.9 ug/24 horas
Aldosterona en suero	53
Renina plasmática	44.2
Gases arteriales	pH: 7.38, pCO ₂ : 29.6 mmHg, cHCO ₃ : 19.8 mEq/L, paO ₂ : 62 mmHg
Glicemia pre y postcarga de glucosa	Precarga: 72 mg/dL; poscarga: 81.1 mg/dL
Hb1Ac	5,1%
Ecocardiograma transtorácico	Buena función sistólica y diastólica ventricular FEVI 65%, sin lesión valvular
Ecografía renal y vías urinarias	Estudio sin alteraciones ecográficas
Electromiografía y neuroconducción	Estudio neurofisiológico de 4 extremidades con potenciales de nervios motores y sensitivos con latencias, amplitud y velocidades normales. Electromiografía con silencio eléctrico en reposo, actividad de inserción normal, reclutamiento y activación adecuados y PUM* de morfología normal

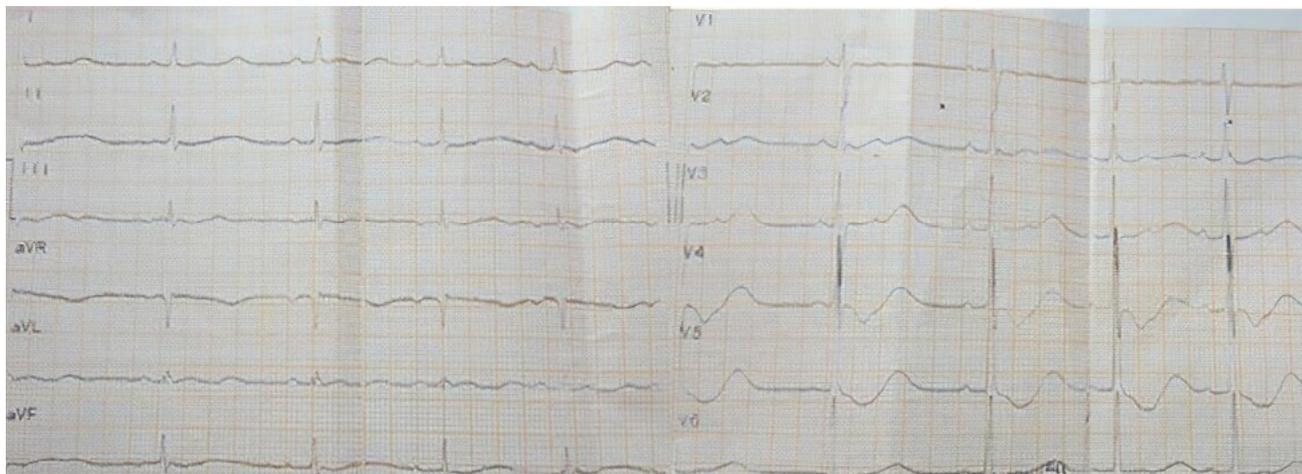


Figura 1. Electrocardiograma anormal relacionado a hipocalcemia.

La historia de episodios de parálisis periódica desencadenados por el ejercicio y un episodio actual relacionado con gastroenteritis aguda viral asociados a hipocalcemia con excreción renal normal de potasio y la exclusión de otras causas de hipocalcemia, nos orientó al diagnóstico de parálisis periódica hipocalémica primaria (Tabla 3). Se realizó test de provocación con ejercicio el cual fue negativo. En conjunto con servicio de genética clínica se solicitó secuenciación para genes CaCN1s y SCN4a; identificándose variante patogénica CACNA1S c.1583G>A;p.(Arg528His).

Basados en la alteración genética encontrada se decidió inicio de tratamiento con acetazolamida a dosis de 250 mg cada 12 h con buena tolerancia. Se dieron recomendaciones generales con énfasis en las medidas abortivas de crisis de debilidad, consejería nutricional, genética, y seguimiento multidisciplinario ambulatorio presentando adecuado control de los síntomas sin nuevos episodios de debilidad documentados.

Discusión

El potencial de acción juega un papel esencial de los fenómenos de contracción-relajación de la fibra muscular y es responsable del movimiento del aparato locomotor. De las mutaciones de los canales sarcolémicos reconocidas como responsables de la parálisis hipocalémica episódica, aquella que codifica el receptor de dihidropiridina Cav1.1 del canal de calcio tipo L (CACNA1S) es la más frecuente (80% de los casos), como fue el caso de nuestro paciente.⁷ Se han identificado tres tipos de mutaciones sin sentido en el gen CACNA1S más comunes, como resultado de sustituciones en un solo aminoácido, de arginina por histidina o por glicina: en el segmento S4 del dominio II (Arg528His) de la subunidad alfa del canal de calcio; S4 del dominio IV (Arg1239His); y Arg1239Gly. Esta mutación se ubica en el sensor de voltaje de la célula muscular interrumpiendo su función, pues neutraliza los residuos de arginina cargados positivamente en uno de los segmentos (S4) del canal. La resultante es la formación de una corriente de poro de apertura no selectiva a través de dicho sensor cuando éste se encuentra en estado de reposo, pero no en el estado activo, con aumento de la fuga hacia el interior de corrientes de sodio generando una sobrecarga intracelular de este ion y conduciendo a una despolarización sostenida de la fibra muscular que se traduce clínicamente en parálisis flácida de los músculos esqueléticos.^{8,9}

El potencial de membrana en reposo es controlado principalmente por la permeabilidad de la membrana celular al potasio y su conservación es fundamental en diversos procesos fisiológicos esenciales de la vida del ser humano como la contracción muscular.¹⁰ En la parálisis hipocalémica episódica, la disfunción en el sensor de voltaje de los canales Cav1.1 o Nav1.4 produce corrientes de poro de activación protónica que generan un cambio

Tabla 3. Criterios diagnósticos para Parálisis Periódica Hipocalémica

Criterios diagnósticos de apoyo para parálisis periódica hipocalémica
1. Dos o más ataques de debilidad muscular con potasio sérico documentado <3,5 mEq/L
2. Un ataque de debilidad muscular en el probando y un ataque de debilidad en 1 familiar con K+ sérico documentado <3.5 mEq/L en al menos 1 ataque
3. Tres de las 6 características clínicas o de laboratorio: <ol style="list-style-type: none"> Inicio en la primera o segunda década. Duración del ataque (debilidad muscular que involucra 1 o más extremidades) > 2 horas Desencadenantes positivos (comida rica en carbohidratos, descanso después del ejercicio, estrés) Mejora con la ingesta de potasio Antecedentes familiares positivos o mutación esquelética genéticamente confirmada del calcio o del canal de sodio Prueba de ejercicio largo positiva de McManis
4. Exclusión de otras causas de hipocalcemia (disfunción renal, suprarrenal, tiroideas, acidosis tubular renal, abuso de diuréticos y laxantes)
5. Ausencia de mionía (clínicamente o latente detectada por la aguja EMG), excepto los párpados

en el pH intracelular hacia un ambiente ácido, inhibiendo el componente externo (R1 y R2) de las corrientes rectificadoras de potasio (iKr) y estableciendo una corriente interna persistente de cationes que hiperpolariza la membrana y despolariza el sarcolema, conduciendo a una despolarización celular paradójica con un potasio extracelular bajo característica de esta condición.^{11,12,13}

Por su baja prevalencia y la carencia usual de estudios de confirmación genética en nuestro medio, fue necesario en nuestro caso clínico realizar un abordaje diagnóstico completo de la hipocalcemia apoyados en un grupo multidisciplinario y priorizando inicialmente la corrección del trastorno hidroelectrolítico severo que podía conducir a desenlaces fatales. Se excluyeron trastornos tiroideos y otras endocrinopatías como hipercortisolismo o hiperaldosteronismo, los gases arteriales y el estudio de electrolitos en orina no fueron sugestivos de tubulopatía y el ecocardiograma transtorácico no reveló ninguna alteración estructural cardíaca asociada. A pesar de que las pruebas de electro-diagnóstico fueron negativas, se consideró que la sospecha de parálisis hipocalémica periódica era lo suficientemente alta para solicitar el estudio genético que finalmente confirmó el diagnóstico como ocurre en el 60-70% de los casos.¹⁴

La ausencia de un antecedente familiar de esta enfermedad en nuestro paciente puede ser explicado por 2 hipótesis principales. La primera es que, aunque se reconoce que esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico dominante se han reportado casos esporádicos asociados a otras mutaciones que tienen penetrancia y pronóstico variable como son la mutación ubicada en el segmento transmembrana S3 con inicio de los síntomas

a edad más temprana y con un pronóstico severo o las mutaciones R528H y R1239H que tienen cursos clínicos diversos.¹⁴ Otra alternativa, es que la penetrancia variable de la enfermedad condicionada por diversos factores genéticos permite la aparición de manifestaciones clínicas en pocas personas de un grupo familiar. Esto fue demostrado al realizar pruebas de secuenciación genética a los parientes maternos de una paciente femenina con parálisis periódica hipocalémica en Japón, donde se demostró que su madre y abuela eran portadoras de una mutación sin sentido reconocida como causante de la enfermedad, pero carecían de expresión clínica.^{15,16} Por esta razón, el paciente se encuentra en seguimiento por el servicio de genética para determinar si se trata de una mutación de novo o es hijo de un padre portador asintomático para lo cual requiere pruebas genéticas complementarias y la construcción de un pedigrée con el fin de aclarar el tipo de herencia de dicha mutación.

La mutación encontrada en nuestro paciente: sustitución c.1583G>A (p.Arg528His), se ha asociado a mayor susceptibilidad de hipertermia maligna tipo 5 que es una afección farmacogenética que conduce a un estado hipermetabólico del músculo esquelético que es potencialmente mortal, inducido por la exposición a ciertos medicamentos (anestésicos volátiles o halogenados y/o bloqueadores neuromusculares despolarizantes como la succinilcolina) o ante situaciones estresantes como ejercicio extenuante o calor excesivo y que se caracteriza por producir hipertermia y falla multiorgánica secundario a rhabdomiólisis. Esto se explica por la asociación de la mutación en el gen del receptor 1 de rianodina (RYR1), y la mutación CACNA1S que se presenta en el 1% de los casos, pero puede conducir a hipertermia maligna casi siempre fatal en ausencia de un tratamiento oportuno.^{17,18} Por esta razón, se indicó al paciente la necesidad de tener una reubicación laboral en las fuerzas militares y que en caso de requerir un procedimiento quirúrgico se debe aclarar esta asociación en la valoración pre-anestésica para vigilar reacciones similares a la hipertermia maligna y evitar complicaciones.

Las alternativas de tratamiento farmacológico de esta enfermedad son limitadas (inhibidores de anhidrasa carbónica y antagonistas del receptor de aldosterona), siendo el pilar del tratamiento las medidas no farmacológicas que permitan prevenir o abortar los episodios de crisis de debilidad.¹⁹ La importancia de la caracterización genética de la enfermedad radica en que los efectos nocivos de las sustituciones de histidina podrían mejorarse con un pH más ácido, mientras que las mutaciones de glicina son insensibles a las alteraciones del pH que producen los inhibidores de la anhidrasa carbónica.²⁰ Por esta razón, se ha observado que aquellos pacientes con la mutación SCN4A que contengan sustitución de glicina no se benefician de la acidosis metabólica que genera la acetazola-

mida.^{21,22} Por el contrario, se han reportado variantes fenotípicas asociadas a mutaciones puntuales sin sentido que manifiestan una respuesta negativa al manejo con acetazolamida y una mejoría marcada de síntomas de debilidad muscular con una combinación de espironolactona, amilorida y suplementos de potasio.^{23,24}

Conclusiones

La parálisis hipocalémica periódica es una condición clínica poco prevalente que se agrupa dentro de las canalopatías del músculo esquelético y se caracteriza por episodios de parálisis muscular flácida por alteración de los mecanismos de excitación – contracción muscular. La importancia de nuestro reporte radica en el abordaje diagnóstico realizado para descartar otras causas potenciales de hipocalcemia y la confirmación genética de la mutación responsable. Se destaca la relevancia de la caracterización genética en esta entidad dado su impacto en las intervenciones terapéuticas y la probabilidad de responder a las medidas farmacológicas y de esta manera controlar la recurrencia de los episodios de debilidad muscular propios de esta entidad.

Referencias

1. Emmanuelle et al Genetic heterogeneity in hypokalemic periodic paralysis (hypoPP) *Hum Genet* (1994) 94:551-556.
2. Stephen C. Cannon. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol*. 2015 April ; 5(2): 761–790. doi:10.1002/cphy.c140062.
3. Cannon SC. An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromuscul Disord*. 2002 Aug;12(6):533-43.
4. Mendell JR, McManis P, Ranum LPW, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*. 2012. doi:10.1212/01.wnl.0000143383.91137.00.
5. Vélez M, Carrizosa J, Cornejo W. Parálisis periódica hipocalémica familiar (PPHF): reporte de un caso y revisión del tema. *IATREIA / VOL 15 / No.2 / JUNIO / 2002*
6. Ke, T., Gomez, C. R., Mateus, H. E., Castano, J. A., & Wang, Q. K. (2009). Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a South American family. *Journal Of Human Genetics*, 54:660-4.
7. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime CS, Elbaz A, Heine R, Guimarães J, Weissenbach. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *J Nat Genet*. 1994 Mar; 6 (3): 267-72
8. Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, Sud R, Haworth A, Chinnery PF, Meola G, Schorge S, Kullmann DM, Davis MB, Hanna MG. Voltage sensor

- charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*. 2009;72(18):1544-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000342387.65477.46. Epub 2008 Dec 31,
9. Sokolov, S., Scheuer, T. & Catterall, W. A. Gating pore current in an inherited ion channelopathy. *Nature* 446, 76–78 (2007).
 10. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol* 2015; 5:761–790
 11. Ruff RL. Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K⁺ current. *Neurology*. 1999; 53:1556–1563
 12. Struyk AF1, Markin VS, Francis D, Cannon SC. Gating pore currents in DIIS4 mutations of NaV1.4 associated with periodic paralysis: saturation of ion flux and implications for disease pathogenesis. *J Gen Physiol*. 2008 Oct;132(4):447-64. doi: 10.1085/jgp.200809967
 13. Francis, Stephen C. Cannon. Gating Pore Currents in DIIS4 Mutations of NaV1.4 Associated with Periodic Paralysis: Saturation of Ion Flux and Implications for Disease Pathogenesis. *JGP Home » 2008 Archive » 1 October » 132 (4): 447 .*
 14. Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, Kwieciński H, Mendell JR, Tawil R, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology* 2004; 63:1647–1655.
 15. Kawamura S, Ikeda Y, Tomita K, Watanabe N, Seki K. A family of hypokalemic periodic paralysis with CACNA1S gene mutation showing incomplete penetrance in women. *Internal Medicine*. 2004;43(3):218-222.
 16. Ropers, H. H., Szliwowski, H. B. Periodic hypokalemic paralysis transmitted by an unaffected male with negative family history: a delayed mutation? *Hum. Genet.* 48: 113-116, 1979).
 17. Monnier N, Procaccio V, Paul S, Lunar J. Malignant-Hyperthermia Susceptibility Is Associated with a Mutation of the $\alpha 1$ -Subunit of the Human Dihydropyridine-Sensitive L-Type Voltage-Dependent Calcium-Channel Receptor in Skeletal Muscle. *Am. J. Hum. Genet.* 1997;60(6):1316-1325
 18. Beam T, Loudermilk E, Kisor D. Pharmacogenetics and pathophysiology of CACNA1S mutations in malignant hyperthermia. *Physiol Genomics*. 2017;49(2):81-87. doi: 10.1152/physiolgenomics.00126.2016.
 19. Statland J, Fotaine B, Hanna M, et al. Review Of The Diagnosis And Treatment Of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):522-530. <https://doi.org/10.1002/mus.26009>
 20. Matthews E, Portaro S, Ke Q, Sud R, Haworth A, Davis MB, et al. Acetazolamide efficacy in hypokalemic periodic paralysis and the predictive role of genotype. *Neurology* 2011; 77:1960–1964.
 21. Kuzmenkin A1, Muncan V, Jurkat-Rott K, Hang C, Lerche H, Lehmann-Horn F, Mitrovic N. Enhanced inactivation and pH sensitivity of Na⁽⁺⁾ channel mutations causing hypokalaemic periodic paralysis type II. *Brain*. 2002 Apr;125(Pt 4):835-43
 22. E Matthews and M G Hanna. Muscle channelopathies: does the predicted channel gating pore offer new treatment insights for hypokalaemic periodic paralysis? *J Physiol*. 2010 Jun 1; 588(Pt 11): 1879–1886. doi: 10.1113/jphysiol.2009.186627
 23. Tae-Hwan Kil, June-Bum Kim. Severe respiratory phenotype caused by a de novo Arg528Gly mutation in the CACNA1S gene in a patient with hypokalemic periodic paralysis. *European Journal of paediatric neurology* 2010; 14:278-281.
 24. Kil TH1, Kim JB. Severe respiratory phenotype caused by a de novo Arg528Gly mutation in the CACNA1S gene in a patient with hypokalemic periodic paralysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 May;14(3):278-81.