Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.141 Thu, 03 Jul 2025, 03:36:47

giac • Volume 11 • Numero 2 • giugno 2008

Caso clinico

S. Maffè, A. Perucca, F. Signorotti, M. Bielli, P. Paffoni, P. Dellavesa, A.M. Paino, F. Zenone, U. Parravicini, N. Franchetti Pardo, L. Cucchi, M. Zanetta

Divisione di Cardiologia, Ospedale S.S. Trinità, ASLNO Borgomanero (NO)

Paralisi periodica ipokaliemica familiare: insolita complicanza aritmica in una malattia molto rara

RIASSUNTO

La paralisi periodica ipokaliemica familiare è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da attacchi di paralisi muscolare, associata a un marcato abbassamento dei valori plasmatici di potassio; è basata su una mutazione del gene CACNA 1S, che codifica per i canali del calcio della muscolatura scheletrica (forma più frequente), e del gene SCN4A, che codifica per i canali del sodio (10% dei casi). In letteratura sono riportati pochi casi in cui la patologia si manifesta con coinvolgimento cardiaco e aritmie. Riportiamo il raro caso di un paziente portatore di una mutazione del gene SCN4A, che ha presentato un attacco di paralisi muscolare associata a estrema bradicardia e arresto sinusale sincopale, trattato con elettrostimolazione cardiaca temporanea.

Parole chiave: Bradicardia, Sincope, Ipokaliemia

Caso clinico

LL, paziente di 32 anni di sesso maschile, è giunto presso il Pronto Soccorso della nostra struttura affetto da completa tetraparesi flaccida insorta dal momento del risveglio mattutino. Il giorno precedente aveva praticato un'intensa attività fisica, si era alimentato con una dieta moderatamente ricca di carboidrati e aveva assunto antistaminici e cortisonici in seguito a una puntura di imenotteri. In passato non aveva mai presentato significativi problemi di salute; la madre aveva spesso lamentato episodi notturni di parestesie e crampi agli arti inferiori, associati a transitori deficit di forza, con riscontro di moderata ipokaliemia trattata con supplementazione orale di potassio. L'esame fisico all'ingresso ha evidenziato tetraparesi flaccida e riduzione dei riflessi tendinei senza coinvolgimento della muscolatura facciale, orofaringea e respiratoria; la sensibilità è risultata integra. Gli esami ematochimici hanno mostrato una potassiemia molto bassa, 1,8 mEq/l (range di normalità 3,6-5,4 mEq/l); tutti gli altri esami di routine, compresa la funzione tiroidea, sono risultati nella norma. L'ECG a12 derivazioni, registrato immediatamente dopo l'arrivo in Pronto Soccorso, ha mostrato una bradicardia sinusale con frequenza cardiaca di 45 b/min, blocco di branca destra incompleto e allungamento del tratto QT (QTc 0,57 sec) (Fig. 1).

Il paziente è stato ricoverato in Unità Coronarica e monitorato, avviando un'infusione di potassio (KCl 10 mEq/ora diluiti in soluzione salina 0,9%). Due ore dopo il ricovero il paziente ha presentato un'ulteriore bradicardizzazione con arresto sinusale (Fig. 2) e sincope; è stato trattato con massaggio cardiaco esterno, infusione di atropina e immediato impianto di pacemaker temporaneo attraverso accesso venoso femorale destro. La paralisi muscolare si è progressivamente estesa alla muscolatura respiratoria accessoria, con comparsa di dispnea ingravescente e necessità di intubazione oro-tracheale e ventilazione assistita. Dopo 24 ore di infusione di KCl i livelli sierici di potassio si sono normalizzati (4,9 mEq/l), con regressione dei sintomi, completo recupero della motilità e normalizzazione del tracciato ECG (Fig. 3). L'analisi genetica ha rilevato una mutazione p.Arg669His del gene SCN4A: questa sostituzione aminoacidica consente la diagnosi di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.141 Thu, 03 Jul 2025, 03:36:47

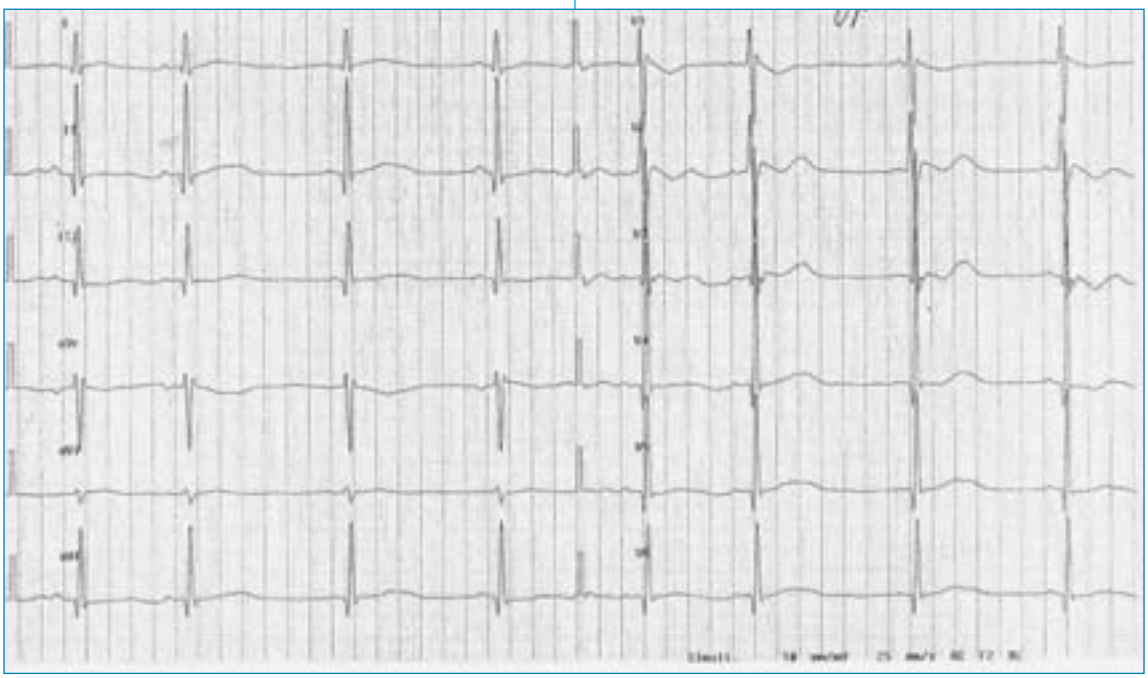

Figura 1

ECG a 12 derivazioni che mostra bradicardia sinusale, blocco di branca destra incompleto e intervallo QT allungato.

Figura 2

Tracciato ECG a 1 derivazione registrato dal monitoraggio in Unità Coronarica, con evidenza di arresto sinusale con lunga pausa asistolica, seguita da sincope e successiva necessità di posizionamento di pacemaker temporaneo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.141 Thu, 03 Jul 2025, 03:36:47

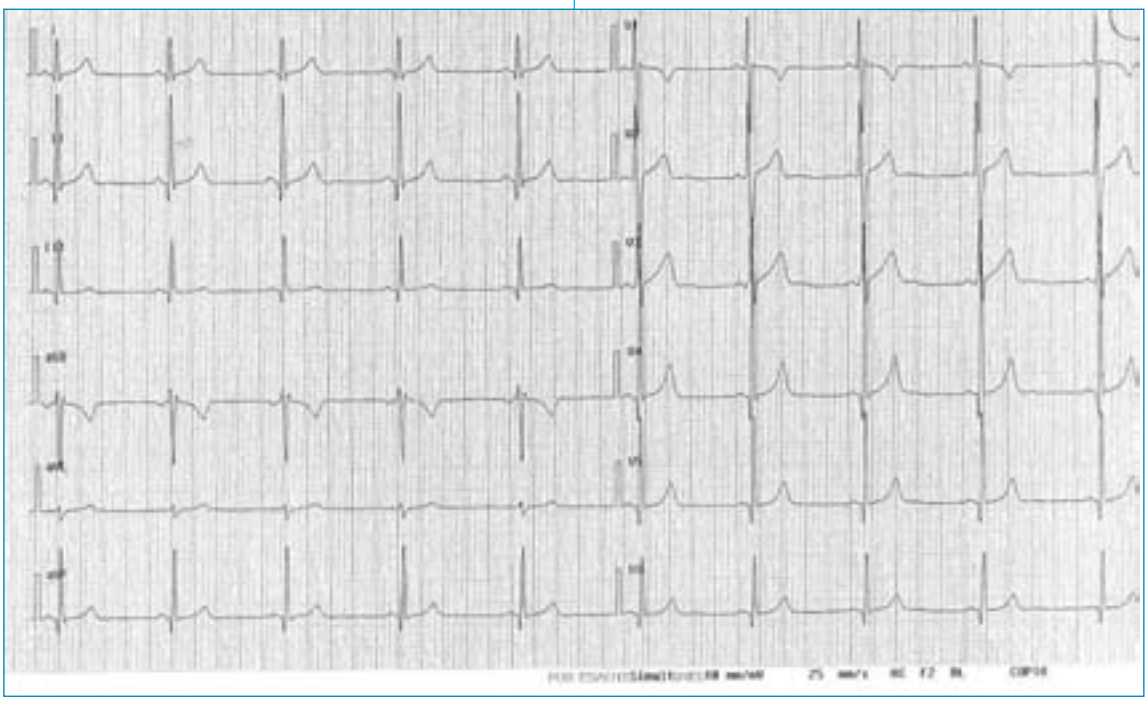

Figura 3

ECG a 12 derivazioni dopo la normalizzazione dei livelli sierici di potassio, con evidenza di ritmo sinusale, blocco di branca destra incompleto e normalizzazione dell'intervallo QT.

paralisi periodica ipokaliemica familiare. Il paziente è stato dimesso con supplementazione orale di potassio e raccomandazioni sullo stile di vita (evitare stress fisici molto intensi e pasti eccessivamente ricchi di carboidrati). A 12 mesi di follow-up non sono stati registrati nuovi episodi di paralisi muscolare.

Discussione

La paralisi periodica ipokaliemica familiare è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da attacchi di paralisi della muscolatura scheletrica associati all'abbassamento dei valori plasmatici di potassio. L'insorgenza di attacchi ricorrenti è tipica nella prima e seconda decade; dopo i 40 anni diventano più rari. Sebbene la prevalenza esatta della malattia sia sconosciuta, si stima che possa interessare una persona su 100.000; la frequenza degli attacchi varia da paziente a paziente, anche all'interno della stessa famiglia. Nel sesso femminile l'espressione del fenotipo è meno marcata e il numero di episodi è ridotto.[1] Gli attacchi determinano generalmente debolezza o paralisi della muscolatura di braccia e gambe, disturbo che può durare ore o giorni e insorgere senza alcun preavviso, scatenato da fattori come esercizio fisico, malattie virali, alcuni tipi di farmaci e abbondante assunzione di carboidrati. La concentrazione sierica di potassio è tipicamente normale tra un attacco e l'altro. L'ipokaliemia è da attribuire a un marcato passaggio del potassio dal compartimento extracellulare a quello intracellulare.[2]

La forma familiare della paralisi periodica ipokaliemica è basata sulla mutazione del gene CACNA 1S (70%) e del gene SCN4A (10%); questi 2 geni codificano per la formazione di proteine che hanno un ruolo essenziale nella muscolatura scheletrica. Il canale proteico formato dal gene CACNA 1S trasporta ioni Ca^{++} dal reticolo sarcoplasmatico al citoplasma cellulare, il canale proteico determinato dal gene SCN4A trasporta inve-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.141 Thu, 03 Jul 2025, 03:36:47

ce ioni Na^+; mutazioni a carico di questi geni alterano la funzione dei canali, impedendo un corretto flusso ionico con conseguente ridotta capacità contrattile delle cellule muscolari.
Nel caso presentato l'analisi genetica ha rivelato la presenza della mutazione più rara, a carico del gene SCN4A. Il canale Na^+ voltaggio-dipendente della muscolatura scheletrica è attivato dalla depolarizzazione di membrana ed è responsabile della propagazione del potenziale d'azione. La mutazione, da un punto di vista strettamente genetico, coinvolge la subunità α del segmento S4, dominio II del canale del sodio, con una sostituzione di residui aminoacidici non carichi con una molecola di arginina carica positivamente. I possibili difetti biofisici derivanti dalle mutazioni del gene SCN4A sono stati indagati in diversi studi elettrofisiologici in vitro su cellule transfette, esprimenti i canali mutati; le mutazioni del gene determinano in base a diversi studi la rapida[3] e/o lenta[4] inattivazione dei canali del sodio e la riduzione della densità della corrente ionica.[5]
L'eccitabilità delle fibre muscolari dipende dalla disponibilità di canali del sodio, la cui inattivazione impedisce l'inizio e la propagazione del potenziale d'azione.
Nonostante i risultati sperimentali, molti aspetti della paralisi periodica ipokaliemica rimangono poco chiari; per esempio, non sappiamo come mutazioni che coinvolgono i canali del sodio e del calcio determinino bassi livelli plasmatici di potassio – a tal proposito sono state formulate solo ipotesi, peraltro non ancora pienamente confermate. Lo ione potassio ricopre un ruolo importante nel mantenere la differenza di potenziale elettrico attraverso la membrana cellulare, così come nel favorire la depolarizzazione e la ripolarizzazione dei miociti. In presenza di ipokaliemia, il gradiente di concentrazione transmembrana di potassio decresce, con conseguenti aumento del potenziale di riposo di membrana e prolungamento della durata del potenziale d'azione, in particolare la fase 3 di ripolarizzazione e il periodo refrattario.[6] Le alterazioni elettrocardiografiche associate all'ipokaliemia consistono nella riduzione di ampiezza dell'onda T, sottoslivellamento del tratto ST, allungamento dell'intervallo PR e QT, comparsa dell'onda U; l'incremento della durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario aumenta il rischio di aritmie ventricolari, come torsione di punta e tachicardia ventricolare, favorite soprattutto dall'allungamento del tratto QT. La comparsa di bradicardia marcata e di arresto sinusale, come nel caso clinico riportato, sono eventi infrequenti in questo tipo di patologia.
È importante una corretta diagnosi differenziale con la forma di paralisi periodica ipokaliemica su base tireotossica, che è attribuibile a un improvviso e marcato passaggio di ioni potassio a livello intracellulare, causato da un aumento dell'attività della pompa Na/K ATPasi correlato a uno stato iperadrenergico determinato dall'ipertiroidismo.[7] In questi casi l'elettrocardiogramma mostra una tachicardia sinusale associata a un allungamento paradosso del tratto PR, reperti sostanzialmente differenti da quelli presenti nella forma familiare.[8] Il caso presentato è quindi particolarmente grave e raro, poiché un così forte coinvolgimento dell'apparato cardiocircolatorio e respiratorio, con la necessità di posizionare un pacemaker temporaneo e di praticare una ventilazione assistita, non è documentato in letteratura.
In uno studio epidemiologico finlandese solo 7 pazienti su 103 affetti da paralisi periodica ipokaliemica familiare hanno mostrato alterazioni del ritmo cardiaco (soprattutto bradicardia sinusale) durante gli attacchi paralitici; nessuno ha però necessitato di elettrostimolazione temporanea.[9] Lo studio danese di Johnsen et al., condotto su 106 pazienti affetti dalla patologia, mostra in un caso lo sviluppo di un transitorio blocco AV parziale e in alcuni casi di bradicardia durante gli attacchi di paralisi.[10]
La spiegazione della marcata bradicardia e dell'arresto sinusale non è completamente chiara. Il potenziale elettrico intracellulare durante la fase di quiescenza elettrica varia tra –50 e –95 mV, a seconda del tipo di cellule; un rapido passaggio di ioni potassio dal compartimento extracellulare a quello intracellulare determina l'ulteriore negativizzazione del potenziale di riposo, con iperpolarizzazione della cellula e minore eccitabilità. Solo stimoli più intensi possono così portare il potenziale al valore soglia di –70/–65 mV e innescare il potenziale d'azione, con effetto "tutto o

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.141 Thu, 03 Jul 2025, 03:36:47

nulla". Inoltre la riduzione del numero di canali del sodio attivi, la cui funzione sta alla base dell'inizio e della propagazione del potenziale d'azione nelle cellule muscolari scheletriche e cardiache, può spiegare sia la paralisi muscolare sia la bradicardia, ed eventualmente l'arresto sinusale.

Nonostante tali osservazioni, la stretta dipendenza tra ipokaliemia e arresto sinusale non è certa e alcuni dubbi possono ragionevolmente essere sollevati; infatti la risposta del paziente all'atropina può suggerire una componente vasovagale alla base dell'episodio, piuttosto che la soppressione intrinseca dell'automaticità del nodo del seno. Un'altra considerazione deriva dal fatto che l'automaticità del nodo del seno dipende prevalentemente dall'attività dei canali IF e dai canali del calcio tipo T, che non sono coinvolti nel caso di una mutazione del gene SCN4A. Su queste basi si deve concludere che il legame tra l'ipokaliemia e le mutazioni dei geni CACNA1S e SCN4A rimane attualmente sconosciuto.

Riteniamo il caso clinico presentato interessante per la severità della sua presentazione; rimane strano che il primo episodio paralitico sia insorto nel nostro paziente a 32 anni, quando solitamente la malattia si manifesta nella prima o seconda decade. Si può ipotizzare un ruolo attivo in tal senso della puntura di imenotteri e della conseguente assunzione di antistaminici poche ore prima della paralisi muscolare. Alcuni farmaci antistaminici hanno una forte azione di blocco sui canali del potassio e possono determinare un allungamento del tratto QT e indurre aritmie ventricolari,[11] motivo per cui sono controindicati in presenza di paralisi periodica ipokaliemica; è pertanto possibile che l'assunzione di tali farmaci, in associazione alla presenza del difetto genetico, possa aver slatentizzato la patologia, contribuendo all'attacco di paralisi muscolare.

Ovviamente quelle presentate sono ipotesi fisiopatologiche, in una patologia che, come già detto, presenta ancora molti aspetti oscuri. Non abbiamo trovato in letteratura un caso clinico con il tipo di presentazione elettrocardiografica riportata.

Bibliografia

1. Ahlawat SK, Sadchev A. Classic disease revisited: hypokalemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999;75:193-197.
2. Lapie, P, Lory P, Fontaine B. Hypokalemic Periodic Paralysis: an autosomal dominant muscle disorder caused by mutations in a voltage-gated calcium channel. *Neuromusc Dis* 1997;7:234-240.
3. Kuzmenkin A, Muncan V, Jurkat-Rott K, et al. Enhanced inactivation and pH sensitivity of Na^+ channel mutations causing hypokalemic periodic paralysis type II. *Brain* 2002;125:835-843.
4. Struyk AF, Scoggan KA, Bulman DE, Cannon SC. The human skeletal muscle Na channel mutation R669H associated with hypokalemic periodic paralysis enhances slow inactivation. *J Neurosci* 2000;20:8610-8617.
5. Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, et al. Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduce current. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9549-9554.
6. Webster A, Brady W, Morris F. Recognising signs of danger: EKG changes resulting from an abnormal serum potassium concentration. *Emerg Med J* 2002;19:74-77.
7. Kung AW. Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2490-2495.
8. Hsu YJ, Lin YF, Chau T, et al. Electrocardiographic manifestations in patients with thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 2003;326:128-132.
9. Kantola IM, Tarssanen LT. Familial hypokalaemic periodic paralysis in Finland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:322-324.
10. Johnsen T. Family periodic paralysis with hypokalaemia. Experimental and clinical investigations. *Dan Med Bull* 1981;1:1-27.
11. Moneret-Vautrin DA, de Chillou C, Codreanu A. Long QT syndrome in a patient with allergic rhinoconjunctivitis and auto-immune diabetes: focus on the choice of anti-H1 drugs. *Allerg Immunol* (*Paris)* 2006;38:347-350.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA
Stefano Maffè
Via Sesalli, 15
28100 Novara
Tel.: 3355912520
Fax: 0322848430
E-mail: stemaffe@libero.it