



Variante patogénica *CACNA1S* como causa de parálisis periódica hipocalémica

CACNA1S pathogenic variant as a cause of hypokalemic periodic paralysis

Sindy Bermejo-Padilla,* Kelly León-Torres,‡ Juan Carlos Prieto-Rivera,§ Eugenia Espinosa-García¶

* Médico pediatra, Residente de Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada; ‡ Médico, Residente de Genética Clínica, Universidad Javeriana; § Instituto de Genética Humana, Universidad Javeriana; ¶ Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Neuropediatría, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: se presenta el caso de un paciente con parálisis periódica hipocalémica (PPH), que es un tipo de canalopatía muscular ocasionada por una alteración genética. **Caso clínico:** adolescente masculino de 13 años, sin antecedentes familiares de importancia. Inició con episodios de parálisis flácida de las cuatro extremidades al despertar, de duración variable, sin compromiso del estado de conciencia. En uno de los episodios se documentó hipocalcemia grave (1.6 mmol/L), con recuperación posterior a corrección electrolítica. Se sospechó de PPH, por lo que se solicitó panel genético y se identificó variante patogénica heterocigota en el gen *CACNA1S*, clasificándose como PPH tipo 1. **Conclusiones:** la PPH es un desafío diagnóstico y terapéutico; su identificación temprana puede ayudar a estos pacientes a reducir las comorbilidades.

Palabras clave: adolescente, *CACNA1S*, canalopatía, hipocalcemia, parálisis periódica.

ABSTRACT

Introduction: we present the case of a patient with hypokalemic periodic paralysis (HPP), which is a type of muscular channelopathy caused by a genetic alteration. **Clinical case:** a 13-year-old male adolescent with no significant family history. He started with episodes of flaccid paralysis of the four extremities upon awakening, the duration was variable, and without compromise of mental functions. In one of the episodes, severe hypocalcemia (1.6 mmol/L) was documented, with recovery after electrolyte correction. HPP was suspected, requesting a genetic panel in which a heterozygous pathogenic variant was identified in the *CACNA1S* gene, classifying it as type 1 HPPH. **Conclusions:** HPP is a diagnostic and therapeutic challenge; its early identification can help to reduce comorbidities in these patients.

Keywords: adolescent, *CACNA1S*, channelopathy, hypocalcemia, periodic paralysis.

INTRODUCCIÓN

La parálisis periódica hipocalémica (OMIM # 170400) es un desorden monogénico autosómico dominante causado, en 60-80% de los casos, por mutaciones en la subunidad alfa del gen *CACNA1S* del canal de calcio, siendo menos frecuentes las mutaciones en el gen *SCN4A* del canal

de sodio, y rara vez en el gen *KCNJ18* (3.5%) del canal de potasio. La prevalencia de este trastorno se estima de 0.13-1/100,000 personas; generalmente se presenta en hombres, durante la segunda década de la vida.^{1,2}

Weber y colaboradores describieron los datos clínicos que deben hacer sospechar parálisis periódica hipocalémica (PPH): episodios de parálisis bilateral,

Correspondencia: Sindy Bermejo-Padilla, E-mail: sindybermejopadilla@gmail.com

Citar como: Bermejo-Padilla S, León-Torres K, Prieto-Rivera JC, Espinosa-García E. Variante patogénica *CACNA1S* como causa de parálisis periódica hipocalémica. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(3): 112-116. <https://dx.doi.org/10.35366/109308>

simétrica, ascendente, que es más marcada en los músculos proximales, con preservación de los músculos craneales; estos episodios son de instalación rápida y recuperación espontánea. Los pacientes tienen reflejos tendinosos profundos normales o disminuidos y con niveles de potasio usualmente muy bajos (0.9-3.5 mmol/L).³

El diagnóstico de pacientes con PPH puede representar un desafío, por lo que el objetivo de este artículo es describir a un paciente pediátrico en quien se llegó a la confirmación genética, a fin de que se conozca más a fondo esta enfermedad.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Escolar masculino de 13 años, tercer hijo de padres no consanguíneos, originarios de la etnia indígena Kichwa (Ecuador). El paciente acude por un cuadro de diez meses de evolución, caracterizado por cuatro episodios de parálisis flácida generalizada, de aparición al despertar, sin otra alteración mental. La duración de cada episodio es de alrededor de tres horas. Además, se refiere que realiza actividad física normal entre los episodios, pero ocasionalmente presenta debilidad muscular de miembros inferiores, lo que dificulta la marcha de trayectos largos y el subir escaleras. El último episodio tuvo una duración de más de 36 horas, con pérdida del tono muscular, parestesias y dolor muscular en las cuatro extremidades, pero esta vez se acompañó de cefalea. Se llevó a urgencias para su atención; durante la hospitalización presenta múltiples episodios de vómitos, evidenciándose hiperglicemia postprandial e hipocalcemia severa (niveles séricos de glucosa en 216 mg/dL y potasio en 1.6 mmol/L).

Se tomaron estudios de neuroimagen, así como estudios de laboratorio (creatinaquinasa [CPK, por sus siglas en inglés]), gases arteriales y función renal), así como electrocardiograma, electromiografía y estudio de neuroconducción, todos los cuales fueron normales.

Se administró gluconato de potasio intravenoso, con lo cual hubo mejoría importante del cuadro y se sospechó de PPH, egresando a su domicilio con aporte de potasio oral, así como seguimiento por neurología pediátrica y genética clínica.

En control ambulatorio a los tres meses, se refirió haber presentado dos episodios de parálisis con duración de siete y 12 horas, que se asociaron a realización de ejercicio de moderada intensidad el día anterior. En el examen físico se identificó un hábito longilíneo, *pectus carinatum* y politelia; haciendo notar que esta última anomalía también la tenían sus dos hermanos.

En la exploración neurológica se observó hipotrofia deltoidea simétrica y disminución de la fuerza proximal de las cuatro extremidades, en grado leve.

Al realizar análisis integral del caso se llegó a la conclusión de que cumplía con los criterios diagnósticos de Weber y colaboradores,³ por lo que se sospechó de canalopatía de potasio, solicitando panel de secuenciación para PPH, que incluye los genes *CACNA1S*, *KCNJ18* y *SCN4A*. En los resultados se identificó la siguiente variante patogénica, en estado heterocigoto: c.1583G>A (p.Arg528His) en el gen *CACNA1S*, que corresponde a PPH tipo 1.

Al momento de realizar el presente reporte, el paciente se mantenía con manejo a base de gluconato de potasio oral, dieta baja en azúcares, hiposódica e hipercalémica, con lo cual los niveles de potasio se han mantenido normales y no ha tenido recurrencia de los eventos. Acude a la escuela, con un buen rendimiento académico.

DISCUSIÓN

Las parálisis periódicas son un grupo de trastornos neuromusculares poco frecuentes relacionados con defectos en los canales iónicos del músculo, incluidos los canales de cloruro, sodio, calcio y potasio. Particularmente, los pacientes con PPH inicia su aparición en promedio a la edad de 15.3 ± 9.7 años, y el cuadro clínico se caracteriza por episodios de debilidad muscular indolora, que puede ser precipitada por ejercicio intenso, ayuno o comidas altas en carbohidratos.^{3,4} Además de la PPH, se han descrito cuatro tipos diferentes de parálisis periódicas cuyas características particulares se describen en la *Tabla 1*.^{1,5}

En el estudio genético de nuestro paciente se pudo confirmar la presencia de una variante patogénica en el gen *CACNA1S*. Este gen, mapeado en el cromosoma 1q32.1, codifica una de las cinco subunidades del canal de calcio dependiente de voltaje ubicada en los túbulos, encargada de acoplar el potencial de acción con la liberación intracelular de potasio desde el retículo sarcoplásmico. Las variantes en este gen además de estar asociadas con PPH tipo 1, también se relacionan a hipertermia maligna y parálisis periódica tirotóxica tipo 1, las cuales tienen un patrón de herencia autosómico dominante.^{5,6} En general, la penetrancia de este trastorno es alta ($\geq 90\%$) en hombres y reducida en mujeres.^{3,7}

Se han informado nueve variantes diferentes en *CACNA1S* asociadas con PPH tipo 1; siendo Arg528His y Arg1239His las más frecuentes.⁸ Arg528His fue la

identificada en nuestro paciente, la cual ha sido reportada en más de 50 familias. Los casos reportados con esta variante preferentemente son varones, que inician con el cuadro alrededor de los 14 años, refiriendo mialgias posteriores a los eventos y, como factores precipitantes, se han relacionado con ejercicio, algunos alimentos, estrés, frío y el consumo de alcohol. Por el contrario, la respuesta a acetazolamida y la periodicidad de las crisis no parece ser uniforme.^{9,10}

Chalissery y colaboradores describen un claro ejemplo de una familia con expresividad variable. Relatan el caso de una mujer de 65 años con una historia de 10 años de evolución de debilidad proximal progresiva en miembros inferiores. En su árbol genealógico de tres generaciones, existen tres hombres y una mujer con parálisis periódica de inicio en la niñez y adolescencia; una mujer con debilidad proximal de inicio en la cuarta década de la vida y dos individuos con episodios de debilidad después de procedimientos quirúrgicos. Sólo una mujer portadora era asintomática.¹¹

A menudo se observan elevaciones transitorias de la CPK sérica durante los episodios.¹ Las arritmias car-

diacas no son frecuentes, aunque han sido notificadas.⁷ Usualmente las funciones mentales están preservadas, lo cual se relaciona con que la barrera hematoencefálica es impermeable al potasio.¹² La mayoría de los pacientes tienen fuerza muscular normal entre los episodios, particularmente en las primeras etapas; mientras que una proporción considerable desarrolla debilidad muscular persistente relacionada con miopatía proximal vacuolar progresiva, la que ocurre después de los 50 años, a medida que disminuyen los episodios de parálisis.¹³

La PPH debe distinguirse de otras causas de parálisis periódica, como los ataques paralíticos que se presentan en la tirotoxicosis y el síndrome de Andersen Tawil. Estos pacientes pueden cursar hipocalcemia.⁴ También es importante considerar que en un primer episodio puede haber cuadriparesia y confundirse con síndrome de Guillain-Barré, así como mielopatía aguda (por ejemplo, mielitis transversa), crisis miasténica, parálisis por garrapatas, botulismo, hipopotasemia secundaria (por disminución de la ingesta, aumento de pérdidas por problemas gastrointestinales u otros) y miopatías metabólicas.¹

Tabla 1: Tipos de parálisis periódica.

| | PP hipocalémica | PP tirotóxica | PP hipercalémica | Síndrome de Andersen Tawil |
|------------------------------------|--|---|---|--|
| Gen | CACNA1S, SCN4A | KCNJ18 | SCN4A | KCNJ2, KCNJ5 |
| Locus/loci | 1q32, 17q23 | 17* | 17q23 | 17q24 |
| Edad al inicio | Primera o segunda década | > 20 años | Primera década | Primera o segunda década |
| Precipitantes | Ejercicio Carbohidratos Estrés | Ejercicio Carbohidratos Estrés | Ejercicio estrés, comida, alto contenido de K | Descanso postejercicio |
| Nivel de potasio durante el ataque | Bajo | Bajo | Normal o elevado | Bajo, normal o elevado |
| Comorbilidades | Miopatía de aparición tardía | Síntomas de tirotoxicosis TSH baja con T4 alta o T3 alta | Miotonía en examen y/o EMG Miopatía de aparición tardía | Características dismórficas Arritmias ventriculares QT largo |
| Etiología | Trastorno monogénico AD en el canal iónico de calcio o sodio en la membrana muscular | Tirotoxicosis Posible predisposición hereditaria | Trastorno monogénico AD del canal iónico de sodio en la membrana muscular | Trastorno monogénico AD del canal de potasio rectificador interno |
| Tratamiento preventivo | Inhibidores de la anhidrasa carbónica Diuréticos ahorradores de potasio | Estado eutiroideo Inhibidores de la anhidrasa carbónica Propranolol | Diuréticos tiazídicos Beta agonistas inhalados | Inhibidores de la anhidrasa carbónica |

PP = parálisis periódica, TSH = hormona estimulante del tiroides. EMG = electromiografía, AD = autosómica dominante.
 * Localización exacta no determinada.
 Adaptado y modificado de: Statland JM et al.¹, Gutmann L et al.⁵

Tabla 2: Tratamiento de la canalopatía tipo parálisis periódica hipocalémica.

| Medicamento | Nivel de evidencia | Dosis | Contraindicación | Efectos secundarios | Seguimiento | Indicación de tratamiento |
|---------------------------|--------------------|---|---|--|--|--|
| Diclorfenamina | I | 50-200 mg/día | Acidosis, hipopotasemia, hiponatremia | Parestesia, fatiga, alteración cognitiva leve y nefrolitiasis | Ecografía renal basal y anual, electrolitos | Para prevención |
| Acetazolamida | III | 125 a 1,000 mg/día | Acidosis, hipopotasemia, hiponatremia | Parestesia, fatiga, alteración cognitiva leve, nefrolitiasis | Ecografía renal basal y anual, electrolitos | Para prevención |
| Diurético ahorrador de K+ | IV | Espironolactona 25 a 100 mg/día Amilorida 5 a 20 mg/día Triamtereno 50-150 mg/día | Enfermedad de Addison, hiperpotasemia | Gastrointestinales, sequedad de boca, mareos, hiperpotasemia, específicamente con espironolactona-ginecomastia, alteraciones menstruales y disfunción eréctil | Electrolitos | No hay superioridad entre fármacos |
| Suplemento de potasio | IV | Crisis: VO: 1 mEq/kg hasta 200 mEq/día IV: máximo de 20 mEq/hora Mantenimiento: VO: de 30 a 60 mEq/día, sin exceder 100 mEq/día | Hiperpotasemia, bloqueo cardíaco, úlceras gástricas | Hiperpotasemia, gastrointestinales | Electrolitos IV: electrolitos y electrocardiograma | Tratamiento agudo y prevención IV: solución que no contenga glucosa o solución salina (por ejemplo, manitol)/ debe restringirse a arritmias graves o compromiso respiratorio |

VO = vía oral. IV = intravenoso.

Adaptado y modificado de: Jitpimolmard N et al.¹³

De forma preventiva, es importante evitar los desencadenantes de crisis, tales como dieta abundante en carbohidratos o sodio, consumo de alcohol, periodos prolongados de ayuno, exposición al frío o fármacos (β -agonistas, corticosteroides, insulina).¹² El ejercicio siempre debe ir acompañado de calentamiento antes y después de realizarlo. Además, los pacientes deben permanecer bien hidratados.⁷

Por otro lado, cuando en un paciente se identifica una de las 50 variantes en los genes *RYR1* o *CACNA1S* se debe considerar la mayor susceptibilidad a la hipertermia maligna, en la cual pueden ocurrir reacciones potencialmente mortales a agentes anestésicos volátiles o a succinilcolina.^{13,14}

El tratamiento agudo y de mantenimiento de los pacientes con canalopatía hereditaria del musculoesquelético tipo PPH se describe en la [Tabla 2](#).¹³ Matthews

y colaboradores señalan que pacientes con PPH causada por mutación de *SCN4A* parecen beneficiarse menos con los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Los autores informan que 56% de los pacientes con mutaciones *CACNA1S* mejoraron con acetazolamida, en comparación a 16% con mutaciones *SCN4A*. Se ha observado que, en las mutaciones donde se sustituye una arginina por una glicina puede ocurrir falta de respuesta a acetazolamida.¹⁵

REFERENCIAS

1. Statland JM, Barohn RJ. Muscle channelopathies: myotonias and periodic paralyses. *Contin (Minneapolis Minn)*. 2013; 19(6): 1598-1614.
2. Fontaine B. Periodic paralysis. *Adv Genet*. 2008; 63: 3-23.
3. Weber F, Lehmann-Horn F. *Hypokalemic periodic paralysis*. 2002. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-202.

4. Latorre R, Purroy F. Parálisis periódica hipocaliémica: revisión sistemática de casos publicados. *Rev Neurol*. 2020; 71(9): 317-325.
5. Gutmann L, Conwit R. *Hypokalemic periodic paralysis*. In: Shefner JM, Wilterdink JL (eds). UpToDate. Waltham MA: UpToDate Inc.; 2020. Available in: https://www.uptodate.com/contents/hypokalemic-periodic-paralysis?search=parálisisperiódicahipopotasémica&source=search_result&selectedTitle=1-18&usage_type=default&display_rank=1#H1
6. CACNA1A calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A [Homo sapiens (human)] -Gene- NCBI [Internet]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/773>
7. Fialho D, Griggs RC, Matthews E. Periodic paralysis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; 148: 505-520. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00032-6>
8. Sangkuhl K, Dirksen RT, Alvarellos ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CACNA1S. *Pharmacogenet Genomics*. 2020; 30(2): 34-43.
9. Elbaz A, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Lapie P, Ophoff RA, Bady B et al. Hypokalemic periodic paralysis and the dihydropyridine receptor (CACNLIA3): genotype/phenotype correlations for two predominant mutations and evidence for the absence of a founder effect in 16 caucasian families. *Am J Hum Genet*. 1995; 56(2): 374-380.
10. Kim SH, Kim UK, Chae JJ, Kim DJ, Oh HY, Kim BJ et al. Identification of mutations including de novo mutations in Korean patients with hypokalaemic periodic paralysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(5): 939-944.
11. Chalissery AJ, Munteanu T, Langan Y, Brett F, Redmond J. Diverse phenotype of hypokalaemic periodic paralysis within a family. *Pract Neurol*. 2018; 18(1): 60-65.
12. Aquino J, Rocha AP, Reis AL. Parálisis periódica hipocalémica familiar?: una causa poco frecuente de parálisis flácida aguda. *Rev Neurol*. 2016; 63(10): 478-479.
13. Jitpimolmard N, Matthews E, Fialho D. Treatment updates for neuromuscular channelopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2020; 22(34): 1-20.
14. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for the use of potent volatile anesthetic agents and succinylcholine in the context of RYR1 or CACNA1S genotypes Stephen. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(6): 1338-1344.
15. 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(22): 1960-1964.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.