



ARTICLE ORIGINAL

À propos de deux cas de paralysie périodique hypokaliémique

About two cases of hypokaliemic periodic paralysis

Stéphane Burtey, Henri Vacher-Coponat, Yvon Berland, Bertrand Dussol*

Service de néphrologie-hémodialyse-transplantation rénale, hôpital de La Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 05, France

Reçu le 12 mars 2006 ; accepté le 24 juillet 2006

MOTS CLÉS

Paralysie périodique ;
Hypokaliémie ;
Transfert ;
Hyperthyroïdie ;
Maladie de Westphall

Résumé Les auteurs rapportent deux observations de paralysie périodique avec hypokaliémie de transfert vers le compartiment cellulaire des muscles striés. Le premier cas est celui d'un adolescent de 15 ans qui présente brutalement une tétraplégie flasque sans anomalie neurologique. L'examen révèle une dysmorphie faciale et un allongement du QT à l'ECG. Le bilan met en évidence une hypokaliémie de transfert qui régressera rapidement après supplémentation potassique. Après exclusion d'un syndrome d'Andersen-Tawil, le diagnostic de paralysie familiale hypokaliémique (maladie de Westphall) sera affirmé par la mise en évidence d'une mutation dans le gène *CACNA1S* chez le cas index et chez trois autres membres de la famille. Le deuxième cas est celui d'un adulte de 24 ans qui présente brutalement une tétraplégie en rapport avec une hypokaliémie de transfert rapidement régressive après supplémentation potassique. Le bilan mettra en évidence une hyperthyroïdie secondaire à une maladie de Basedow. Il s'agit à notre connaissance du premier cas décrit chez un sujet originaire du Pacifique. À partir de ces observations, les auteurs rappellent les caractéristiques cliniques, biologiques et électromyographiques des différentes causes de paralysies périodiques hypokaliémiques ainsi que le diagnostic moléculaire dans les formes familiales.

© 2006 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Periodic paralysis;
Hypokalemia;
Transfert;
Hyperthyroidy;
Westphall disease

Abstract We report on two cases of hypokaliemic periodic paralysis due to a potassium shift from the extracellular to the intracellular compartment of skeletal muscle cells. The first case occurred in a 15-year-old boy who experienced rapid onset flaccid tetraplegia without neurological abnormalities. Physical exam revealed facial dysmorphism, and EKG a long QT. Biology evidenced shift hypokalemia that was quickly reversible after administration of intravenous potassium. After exclusion of Andersen-Tawil syndrome, hypokalemic familial paralysis (Westphall disease) was diagnosed by molecular genetic testing (disease-causing mutation in *CACNA1S*) in the proband and in three other family members. The second case occurred in a 24-year-old male who experienced rapid onset flaccid tetraplegia due to intracellular potassium shift that was quickly reversible after administration of intravenous potassium. Biology

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bdussol@ap-hm.fr (B. Dussol).

revealed thyrotoxicosis due to Grave's disease. To the best of our knowledge, this is the first case described in a people from pacific origin. The clinical, biological, and electromyographic findings of the most frequent causes of periodic paralysis are underlined as well as the molecular genetic diagnosis in familial forms.

© 2006 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

Les paralysies périodiques hypokaliémiques sont des maladies rares. Elles méritent toutefois d'être connues du néphrologue car celui-ci est souvent appelé par les services d'urgence pour un patient présentant une paralysie souvent invalidante associée à une hypokaliémie profonde. Un interrogatoire systématique n'oubliant pas les antécédents familiaux, un examen physique complet et une analyse logique des données biologiques doivent conduire au diagnostic de la paralysie périodique familiale hypokaliémique [1]. Parfois, l'EMG, des tests spécifiques et/ou l'analyse moléculaire sont nécessaires pour arriver au diagnostic. Dans cet article, nous rapportons deux cas de paralysie périodique hypokaliémique en rapport avec une maladie de Westphall et une thyrotoxicose. Les différentes causes de paralysie périodique héréditaire ou avec une composante génétique sont rappelées.

Cas n° 1

Un adolescent âgé de 15 ans, d'origine caucasienne, est amené par ses parents aux urgences pour un déficit moteur des quatre membres. Le déficit s'est installé en quelques heures et a débuté par les extrémités avant de gagner les ceintures. L'interrogatoire révèle qu'il s'agit du premier épisode et ne retrouve pas de trouble digestif récent ni de facteur déclenchant. L'examen physique révèle une tétraplégie flasque avec abolition des réflexes ostéotendineux et idiomusculaires. Les muscles respiratoires et de la face ne sont pas atteints. Il n'y a pas de fièvre, la pression artérielle est à 110/60 mmHg. Le reste de l'examen clinique, en particulier l'examen neurologique, est normal sans myotonie mais une dysmorphie est relevée. En effet, les oreilles sont un peu basement implantées et il existe une rétromicrognathie.

Le patient ne prend aucun traitement ou toxique. Dans les antécédents, il est noté une reconstruction des deux conduits auditifs externes et une hypocalcémie néonatale transitoire d'origine indéterminée. Les parents ne sont pas consanguins, un oncle maternel a présenté des accès de paralysie avec hypokaliémie.

Le bilan révèle une hypokaliémie à 1,6 mmol/l. La natrémie est à 138 mmol/l, la chlorémie à 112 mmol/l, la réserve alcaline est à 23 mmol/l. La fonction rénale est normale (créatinémie 69 µmol/l) de même que le magnésium sérique. La calcémie est à 2,16 mmol/l avec une albuminémie à 35 g/l, la phosphorémie est à 1,08 mmol/l. Les enzymes LDH et CPK sont normales. L'osmolalité sanguine est mesurée à 274 mosm/l. La natriurèse est à 67 mmol/l, la kaliurèse à 17 mmol/l, ce qui donne un gradient transtubulaire de K à 3,67 et un rapport K/créatinine urinaire à

0,85 mmol/mmol. L'ECG retrouve une bradycardie sinusale à 40/min avec un allongement de l'intervalle QT sans trouble du rythme ventriculaire. Les hormones thyroïdiennes et la TSH sont normales. La PTH est indosable (< 7 pg/ml), la 25OH-vitamine D₃ normale.

Le patient reçoit 12 g de chlorure de potassium par voie veineuse en huit heures. La paralysie régresse en cinq à six heures avec une kaliémie à 5,3 mmol/l, 12 heures après le début de la recharge potassique. À l'ECG, la fréquence cardiaque et l'intervalle QT se normalisent. Dès la normalisation de la kaliémie, la kaliurèse s'élève franchement et la totalité du potassium injecté est éliminé en 24 heures sans réapparition de l'hypokaliémie.

Compte tenu de la paralysie hypokaliémique par transfert cellulaire, des anomalies électrocardiographiques et de la dysmorphie, un syndrome d'Andersen-Tawil est suspecté dans un premier temps. L'enquête familiale complète permet de retrouver sur trois générations neuf sujets présentant soit des accès de paralysie (II-1, III-3, IV-3, IV-4, IV-7) soit un allongement de QT (III-2, IV-2, IV-4, IV-5) [Fig. 1].

Le syndrome d'Andersen-Tawil est écarté devant l'absence de mutation dans le gène *KCNJ2*. En revanche, il est mis en évidence une mutation faux sens *R528H* dans le gène *CACNA1S* chez le cas index ainsi que chez sa mère (IV-2), un oncle maternel (IV-4) et la grand-mère maternelle (III-2). Il s'agit donc d'une maladie de Westphall pour laquelle le patient bénéficie d'une supplémentation en K et de conseils d'éviction des facteurs favorisant les accès de paralysie. En dépit du traitement, dans les six mois qui ont suivi le diagnostic, le malade a présenté deux épisodes de parésie des membres inférieurs dont un s'est accompagné d'une hypokaliémie à 3 mmol/l. Un traitement par acétazolamide est secondairement entrepris. Finalement les anomalies dysmorphiques et l'hypocalcémie avec hypoparathyroïdie seront rattachées à un syndrome de DiGeorges découvert secondairement.

Cas n° 2

Un homme âgé de 24 ans, d'origine tahitienne par son père et caucasienne par sa mère est amené aux urgences pour un déficit moteur des quatre membres. Il n'a aucun antécédent personnel ou familial notable en dehors d'un syndrome dépressif suite au deuil de son père avec perte de 10 kg depuis quelques mois. La veille de son hospitalisation, il avait présenté deux accès de faiblesse des membres inférieurs ayant entraîné des chutes sans gravité. L'examen révèle une tétraparésie diffuse épargnant les muscles respiratoires et de la face avec abolition des réflexes idiomusculaires. L'examen neurologique est normal sans signe de myotonie. La pression artérielle et la température sont normales. Le reste de l'examen est strictement normal sans manifestation clinique de dysthyroïdie. Aucun facteur

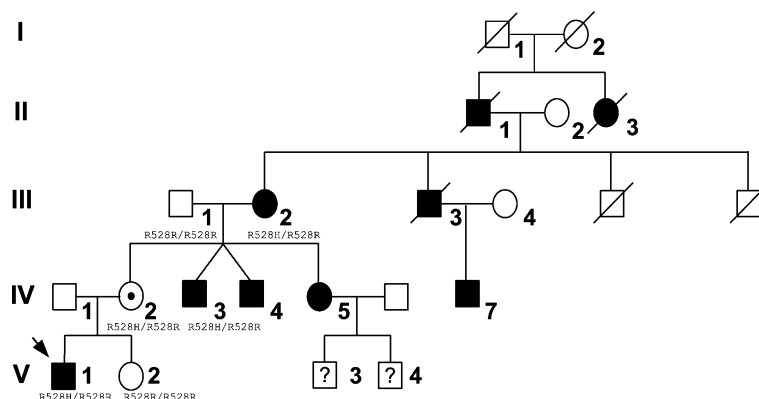


Figure 1 Arbre généalogique du cas clinique n° 1.

déclenchant n'est retrouvé. Le malade ne prend aucun médicament ni toxique et ne signale pas de trouble digestif.

Le bilan révèle une hypokaliémie à 1,3 mmol/l. La natrémie est à 141 mmol/l, la chlorémie à 105 mmol/l, la réserve alcaline est à 29 mmol/l. La fonction rénale est normale (créatinémie 79 μ mol/l) de même que le magnésium sérique. La calcémie est à 2,41 mmol/l avec une albuminémie à 34 g/l, la phosphorémie est basse à 0,40 mmol/l. Les enzymes LDH sont normales, les CPK légèrement élevées à 189 UI/l (normale < 171 UI/l). L'osmolalité sanguine est mesurée à 280 mosm/l. La natriurèse est à 115 mmol/l, la kaliurèse à 10 mmol/l ce qui donne un gradient transtubulaire de K à 4,38 et un rapport K/créatinine urinaire à 1,64 mmol/mmol. L'ECG retrouve un rythme sinusal avec des ondes U dans toutes les dérivations.

Le patient reçoit 9 g de KCl par voie veineuse en 12 heures. Le lendemain, les signes musculaires ont pratiquement disparu et le patient peut déambuler. La kaliémie s'est normalisée (5,1 mmol/l) de même que la phosphorémie (1,5 mmol/l). Le bilan thyroïdien réalisé de principe met en évidence une hyperthyroïdie : TSH à 0,06 mU/l (normale de 0,2 à 3,5 mU/l), T4 libre supérieure à 54 pmol/l (normale de 7 à 20 pmol/l) et T3 supérieure à 30 pmol/l (normale de 3,8 à 6,8 pmol/l). Les anticorps antithyroglobulines sont à 35 400 UI/ml (valeur normale < 60), les anticorps antiperoxydases à 3990 UI/ml (valeur normale < 60) et les anticorps antirécepteurs à la TSH à 11,2 UI/l (valeur normale < 1). L'échographie thyroïdienne retrouve un goitre modéré homogène avec une hypervascularisation en doppler. La scintigraphie thyroïdienne retrouve une hyperfixation homogène. Le diagnostic final est une maladie de Basedow avec paralysie périodique hypokaliémique.

Un traitement par bêtabloquant (propranolol) et antithyroïdien de synthèse est débuté (Néomercazole®). Rapidement les hormones thyroïdiennes reviennent à la normale justifiant une hormonothérapie substitutive. Les épisodes de paralysie n'ont pas récidivé. Le patient est retourné à Tahiti et a été rapidement perdu de vue.

Discussion

Nous rapportons deux cas d'hypokaliémie sévère en rapport avec deux causes rares de transfert intracellulaire brutal de K à l'origine de manifestations musculaires bruyantes. Dans

les deux observations, le bilan urinaire permettait, en l'absence de perte digestive évidente, d'évoquer rapidement un mécanisme de transfert intracellulaire du K devant la kaliurèse basse (inférieure à 20 mmol/l). La sensibilité d'une concentration urinaire de K inférieure à 20 mmol/l pour éliminer une origine rénale devant une hypokaliémie n'est pas bonne. En effet, en cas de polyurie secondaire à une soif ou à une perte de pouvoir de concentration des urines, la concentration urinaire en K peut être basse alors que le rein participe à la perte de K [2,3].

Le gradient transtubulaire de K (GTTK) est un index semi-quantitatif réputé pour mieux refléter le comportement rénal du K [4,5]. Il est inférieur à 3 en cas de perte extrarénale de K [4]. Le rapport K/créatinine urinaire semble aussi performant que le GTTK tant que la masse musculaire du malade n'est pas anormalement basse. Il est inférieur à 2,5 mmol/mmol en cas de perte extrarénale de K [6].

Dans nos deux observations, la kaliurèse était parfaitement adaptée de même que le rapport K/créatinine urinaire. À l'inverse, la performance du GTTK était moindre puisque les deux malades avaient un GTTK supérieur à 3 (3,7 et 4,38). Compte tenu de la vitesse d'apparition de l'hypokaliémie de transfert, seule une analyse d'urine produite après le transfert cellulaire de K peut être interprétée, ce qui est rarement le cas. De plus, un TTKG à 4 a sans doute une meilleure sensibilité qu'à 3, au moins dans un travail récent de Halperin [6]. Compte tenu de ces résultats, il semble préférable d'utiliser le rapport K/créatinine urinaire, au moins chez le sujet avec une masse musculaire normale. Ne pas faire la distinction entre une hypokaliémie en rapport avec un transfert cellulaire de K et une véritable déplétion potassique peut conduire à une surestimation des besoins en K avec un risque d'hyperkaliémie de rebond lors de la recharge en K [7]. En effet, la vitesse de correction de l'hypokaliémie est beaucoup plus rapide que dans les autres causes d'hypokaliémie. Dans les hypokaliémies de transfert, il est recommandé de ne pas dépasser 10 mmol/h de chlorure de K et de surveiller de près la kaliémie [6].

Notre premier cas correspond à une maladie de Westphall (OMIM 170390) dont la présentation n'était pas typique. La maladie de Westphall est une affection génétique à transmission autosomique dominante caractérisée par des accès de paralysie périodique accompagnés d'une hypokaliémie de transfert souvent profonde [8]. Cette

affection est rare, sa prévalence précise n'est pas connue mais elle serait de 1/100 000 [9]. À côté des formes familiales, des cas sporadiques ont aussi été rapportés [10]. La pénétrance varie selon le sexe : elle est de 90 % chez l'homme contre 50 à 70 % chez la femme [11].

Sur le plan clinique, il existe deux formes : la forme paralytique et la forme myopathique. La plus fréquente (75 % des cas) est la forme paralytique évoluant par accès de tétraplégie ou paraplégie flasque épargnant les muscles respiratoires et le cœur et régressant complètement après quelques heures ou jours. Parfois le déficit moteur n'implique qu'un membre ou un segment de membre. Éléments importants, il n'y a jamais de manifestation myotonique. Certains malades n'ont qu'un épisode durant leur vie mais le plus souvent les accès surviennent sur la base d'une fréquence hebdomadaire ou mensuelle. La forme myopathique est plus rare (25 % des cas). Elle conduit après plusieurs années d'accès de paralysie à un déficit moteur permanent plus ou moins sévère des membres inférieurs à un âge très variable mais souvent entre 40 et 60 ans. Parfois la forme myopathique est pure sans accès de paralysie.

L'âge de début est fonction du sexe et de la mutation. Il se situe en général durant la seconde décennie avec une fréquence élevée d'accès paralytiques entre 15 et 35 ans puis une diminution avec le vieillissement. Les facteurs déclenchants de paralysie sont assez stéréotypés : repas riche en glucides et repos après un effort physique.

Lors des accès, la kaliémie se situe entre 0,9 à 3 mmol/l. Il n'y a pas de signe spécifique à l'électromyogramme au moment des crises. Dans la forme myopathique, entre les crises, l'électromyogramme peut mettre en évidence des anomalies de type myopathique. Un test standardisé, le test de McManis, peut mettre en évidence une augmentation d'amplitude du potentiel d'action musculaire immédiatement après un exercice avec retour à la normale dans les 20 à 40 minutes suivantes. Ce signe est assez spécifique et peut aider au diagnostic positif de l'affection [12]. La biopsie musculaire est utile au diagnostic dans la forme myopathique. Elle montre des vacuoles et parfois des agrégats tubulaires dans les rhabdomyocytes.

Ces examens ne doivent pas faire oublier que le diagnostic de la maladie de Westphall repose sur la présence de quatre éléments :

- des épisodes de paralysie flasque ;
- une hypokaliémie au moment des accès ;
- l'absence de myotonie clinique et électromyographique ;
- une histoire familiale avec transmission autosomique dominante.

Depuis quelques années, le diagnostic moléculaire est possible. Outre le diagnostic, il a aussi un intérêt thérapeutique (voir infra). Deux loci ont été identifiés : *CACNA1S* (voltage-dependent calcium channel α -1S subunit gene) situé en 1q32 en cause dans 70 % des cas et *SCN4A* (voltage-gated sodium channel α -subunit gene) situé en 17q23 en cause dans 10 % des cas. Trois mutations : R528H, R1239H et R1239G dans *CACNA1S* regroupées dans les exons 11 et 30 sont responsables de la majorité des

cas. Ce gène code pour la sous-unité α d'un canal calcique de type L voltage dépendant qui est le récepteur aux dihydropyridines [13]. Quatre mutations ont été mises en évidence dans l'exon 12 de *SCN4A*. Ce gène code pour la sous-unité α d'un canal sodique musculaire [14]. Dans la maladie de Westphall, les mutations des gènes des canaux calciques et sodiques touchent des régions similaires dont les segments confèrent au canal sa sensibilité aux variations du potentiel de la membrane musculaire.

Chez 20 % des malades avec des symptômes typiques, aucune anomalie moléculaire n'est mise en évidence ce qui suggère l'existence d'un troisième locus. Des mutations dans des gènes codant pour des canaux potassiques sont peut-être en cause [15].

Les malades atteints de Westphall présentent une augmentation du risque d'hyperthermie maligne. Toutefois, le risque n'est pas aussi élevé que chez les malades porteurs d'une autre affection : la susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Cette affection à transmission autosomique dominante est en rapport avec des mutations, dans *CACNA1S* ou *SCN4A*, différentes de celles observées dans la maladie de Westphall [16,17]. Chez les malades porteurs d'une maladie de Westphall, des précautions doivent donc être prises lors des anesthésies car elles peuvent se compliquer d'hyperthermie ou d'un accès paralytique. Il en est de même lors de perfusions de sérum glucosé.

Des études électrophysiologiques ont montré que les accès de paralysie s'accompagnaient d'une dépolarisation de la membrane cellulaire musculaire. Cette dépolarisation est en apparence paradoxale car l'hypokaliémie favorise l'hyperpolarisation de la membrane [18]. Le ou les phénomènes à l'origine de la dépolarisation de la membrane sont inconnus. Il est suspecté un défaut d'activation de canaux potassiques calcium dépendants.

Le traitement curatif des accès repose sur la normalisation de la kaliémie. L'apport de K se fait sous forme de chlorure de potassium pratiquement toujours par voie veineuse bien que la voie orale soit possible si la paralysie est limitée. Le débit de chlorure de potassium ne doit pas dépasser 10 mmol/h du fait du risque de rebond avec hyperkaliémie. Le chlorure de potassium doit plutôt être perfusé dans du sérum salé. La charge potassique doit se faire sous contrôle électrocardiographique et de la kaliémie. La perfusion est arrêtée dès que la kaliémie est normalisée même si la paralysie persiste.

Le traitement préventif repose sur l'éviction des facteurs déclenchants. Une alimentation riche en K et plutôt pauvre en Na et en glucides est recommandée. Un apport de K en deux à trois prises quotidiennes per os peut prévenir les accès, surtout dans les situations à risque d'accès de paralysie. L'acétazolamide est efficace chez les malades porteurs d'une mutation dans *CACNA1S* mais pas chez les malades avec mutation dans *SCN4A* qui présente même un risque d'aggravation [19]. La posologie utile n'est pas déterminée mais se situe entre 0,5 et 1 g/j. Les diurétiques épargneurs de K (amiloride, spironolactone) peuvent être prescrits en cas d'échec de l'acétazolamide.

Notre second cas de paralysie périodique hypokaliémique est une thyrotoxicose. Cette expression clinique d'hyperthyroïdie est bien connue en Asie du Sud-Est du fait de la propension des sujets de race asiatique, en parti-

culier de sexe masculin entre 20 et 40 ans, à présenter cette atteinte musculaire [20]. Cependant, des cas de paralysie thyrotoxique ont été décrits chez les caucasiens [21, 22], les sujets de race noire [23] et les maghrébins [24]. Notre patient est le premier cas décrit chez un sujet originaire du pacifique. L'atteinte musculaire est présente chez 8 à 25 % des malades hyperthyroïdiens d'origine asiatique contre 0,1 à 0,2 % chez le caucasien [20]. Le sex-ratio est de 20/1 [1].

Comme pour la maladie de Westphall, les accès paralytiques peuvent survenir après un repas riche en glucides ou au moment d'un repos après un effort. Les accès de paralysie ressemblent à ceux de la maladie de Westphall mais l'atteinte musculaire prédomine aux ceintures. Les muscles respiratoires et de la face sont épargnés. Il n'y a pas de myotonie ni de déficit musculaire entre les crises. Cependant, comme pour certaines paralysies périodiques, la répétition des crises peut conduire à un déficit musculaire permanent avec dégénérescence graisseuse non spécifique des rhabdomyocytes à la biopsie musculaire.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypokaliémie de transfert qui doit amener à doser les hormones thyroïdiennes même en l'absence de symptôme d'hyperthyroïdie. En effet, la symptomatologie est souvent frustrante voire totalement absente. Toutes les étiologies d'hyperthyroïdie sont en cause, une paralysie thyrotoxique a même été décrite chez un patient bénéficiant d'une hormonothérapie substitutive trop intensive [23].

Chez notre malade, l'hypokaliémie de transfert était associée à une hypophosphorémie. Cette association classique est évocatrice de thyrotoxicose [7] et s'expliquerait par un hyperinsulinisme [25].

Outre l'hyperinsulinisme, la thyrotoxicose s'accompagne d'une hyperadrénargie. Ces deux anomalies augmentent l'activité des pompes Na-K-ATPases favorisant le transfert intracellulaire du K [26]. De plus, les hormones thyroïdiennes ont une action directe de stimulation et d'augmentation du nombre des pompes Na-K-ATPases [27]. La cascade d'événements conduisant à la paralysie serait ensuite identique à celle de la paralysie périodique hypokaliémique. L'activité constitutionnellement plus basse de la pompe Na-K-ATPase expliquerait la prédominance de l'affection chez les hommes et chez les sujets d'origine asiatique.

La paralysie périodique thyrotoxique est-elle familiale ? Elle peut l'être, bien que le plus souvent il n'y ait pas d'histoire familiale et que les anomalies moléculaires présentes dans la maladie de Westphall soient absentes [28, 29]. Toutefois, un polymorphisme dans *CACNA1S* a été décrit chez un malade présentant une paralysie thyrotoxique [30].

Le traitement de la paralysie thyrotoxique est celui de l'hyperthyroïdie. Au moment des accès paralytiques, il faut, comme dans la maladie de Westphall, apporter du chlorure de potassium mais là encore en quantité limitée du fait du risque de rebond. Les bêtabloquants sont le second volet du traitement symptomatique car ils diminuent l'activité sympathique et l'entrée du K dans les cellules musculaires [31].

Outre la maladie de Westphall et la thyrotoxicose, les autres causes de paralysies périodiques familiales avec dys-

kaliémie sont décrites dans le [Tableau 1](#). Trois autres affections sont en cause :

- la paralysie périodique avec normo- ou hyperkaliémie ;
- la paramyotonie congénitale ;
- le syndrome d'Andersen-Tawil.

Paralysie familiale normo- ou hyperkaliémique (maladie de Gamstorp, OMIM 170 500) [32,33]

Cette paralysie familiale est encore plus rare que la paralysie familiale hypokaliémique, sa fréquence serait de 1/200 000. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance élevée (> 90 %). Elle se traduit, comme la maladie de Westphall, par des accès de paralysie flasque des membres avec retour à une force musculaire normale entre les crises. Comme son nom l'indique, les accès de paralysie s'accompagnent d'une kaliémie élevée ou normale. Même lorsque la kaliémie reste inférieure à 5 mmol/l, elle augmente souvent de 1,5 mmol/l au moment de l'accès. Il existe d'autres différences avec la maladie de Westphall [34]. Les facteurs déclenchants sont différents : il peut s'agir d'un apport de potassium, d'un jeûne ou d'un repos après un exercice. Le stress, une grossesse ou un traitement par corticoïdes ont aussi été mis en cause. L'âge de début des accès de paralysie est plus jeune (avant dix ans), les accès sont plus fréquents mais de durée plus courte (15 minutes à une heure) que pour la maladie de Westphall. Il existe des manifestations myotoniques entre les crises chez environ 50 % des malades. Il s'agit d'une rigidité musculaire minime qui n'entraîne pas de gêne fonctionnelle. Cette rigidité affecte les muscles de la face, de la langue et les extenseurs des doigts. Une majorité de malades évolue vers une myopathie progressive chronique avec diminution de la force musculaire de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs.

Un test de provocation consistant à administrer sous surveillance 2 à 10 g de K et à mesurer toutes les 20 minutes la force musculaire peut aider au diagnostic. L'électromyogramme peut aussi montrer des signes de myotonie évocateurs du diagnostic si la myotonie n'est pas présente cliniquement. En cas de doute, le diagnostic moléculaire permet de trancher. Les mutations siègent dans le gène *SCN4A* mais il s'agit de mutations ponctuelles différentes de celles observées dans la maladie de Westphall. Huit mutations rendent compte de plus de 50 % des sujets atteints [35].

Syndrome d'Andersen-Tawil (OMIM 170 390) [36, 37]

Cette maladie rare (fréquence estimée 1/100 000), à transmission autosomique dominante, se traduit par des accès de paralysie avec hypokaliémie, des anomalies du développement et un allongement de QT avec troubles du rythme ventriculaire. Les anomalies du développement sont variables : petite taille, scoliose, anomalies digitales, hypertélorisme, micrognathie, front large, implantation basse des oreilles, fissure palatine ou dents manquantes. Les troubles du

Tableau 1 Comparaison des caractéristiques cliniques et moléculaires des principales étiologies de paralysie périodique familiale.

	Paralysie périodique hypoK	Paralysie périodique hyperK (ou normoK)	Paramyotonie congénitale	Syndrome d'Andersen-Tawil	Thyrotoxicose
Âge d'apparition des symptômes	Entre 5 et 20 ans	Avant 10 ans	Avant 5 ans	Entre 5 et 20 ans	Adulte
Accès de paralysie					
Fréquence	Rare	Elevée	Elevée	Variable	Variable
Durée (heures)	> 24	< 24	< 24	Variable	< 24
Facteurs déclenchants	Repos après exercice Ingestion de glucides	Ingestion de K Repos après exercice Jeûne	Exposition au froid Repos après exercice Jeûne	Repos après exercice Repos prolongé	Repos après exercice Ingestion de glucides Ingestion d'alcool Stress Absente
Myotonie	Absente	Souvent présente	Toujours présente	Absente	Absente
Kaliémie au moment des accès paralytiques	Basse	Elevée ou normale	Normale	Basse	Basse
Autres symptômes	Forme myopathique (25 % des cas)	Myopathie progressive chronique (ceinture pelvienne, membres inférieurs)	Aggravation de la myotonie clinique et électromyographique au froid	Dysmorphie Palpitations, syncope ECG : QT long Risque de mort subite	Autres symptômes d'hyperthyroïdie
Histologie musculaire	Myopathie vacuolaire et agrégats tubulaires (forme myopathique)	Myopathie vacuolaire (forme évoluée)	Myopathie vacuolaire possible	Inconnue	Myopathie vacuolaire (forme évoluée)
Réponse à la charge potassique	Favorable	Aggravation possible	Sans effet	Favorable	Favorable
Transmission	Autosomique dominante	Autosomique dominante	Autosomique dominante	Autosomique dominante	Parfois familiale
Pénétrance	Elevée (90 %) chez homme, 50 à 70 % chez la femme	Elevée (90 %)	Elevée (95 %)	Variable (60 % à 80 %)	Inconnue
Locus en cause	<i>CACNA1S</i> (70 %) <i>SCN4A</i> (10 %)	<i>SCN4A</i>	<i>SCN4A</i>	<i>KCNJ2</i>	Parfois <i>CACNA1S</i>
Traitement curatif	Apport de K	Gluconate de Ca++ ? Salbutamol spray ?	???	Apport de K	Apport de K
Traitement préventif	Apport de K Acétazolamide (sauf mutation <i>SCN4A</i>) Spironolactone	Ingestion de glucides Chlorothiazide ou acétazolamide	Acétazolamide ?	Ingestion de glucides Apport de K Acétazolamide	Antithyroïdien Bêta-bloquant

rythme ventriculaire peuvent être à l'origine de manifestations sévères : syncope voire mort subite. L'ECG ou le holter-ECG entre les épisodes de paralysie doit faire partie de l'évaluation de ce syndrome.

Des mutations dans le gène *KCNJ2* (*potassium channel, inwardly rectifying, sub-family J, member 2*) codant pour un canal potassique rectificateur sont en cause [38]. Le diagnostic repose sur les éléments cliniques et/ou sur une histoire familiale de mort subite chez un sujet présentant une paralysie hypokaliémique.

Paramyotonie congénitale (OMIM 168 300) [39] et la myotonie aggravée par le potassium [40]

La paramyotonie congénitale est différente des paralysies familiales hypo- ou hyperkaliémiques car la kaliémie est habituellement normale lors des accès de paralysie. De plus, elle se caractérise par des signes myotoniques permanents pouvant s'aggraver par l'exposition au froid et par la répétition des mouvements. Cette maladie autosomique dominante rare est en rapport avec des mutations dans les codons 1313 et 1448 de *SCN4A*. La myotonie aggravée par le potassium est caractérisée par une myotonie permanente ou transitoire en rapport avec des mutations dans le codon 1306 de *SCN4A*.

Nous citons ces affections car il existe des mutations intermédiaires ou composites dans *SCN4A* pouvant donner des tableaux cliniques associant des signes de paralysie dyskaliémique et de paramyotonie congénitale ou de myotonie aggravée par le potassium [41].

Le diagnostic différentiel des hypokaliémies de transfert inclut les intoxications à la caféine, aux agents B2-mimétiques, à la théophylline et au baryum [1]. Enfin, comme une hypokaliémie se manifeste essentiellement par des signes neuromusculaires avec faiblesse musculaire, il est parfois difficile de faire la différence entre une paralysie hypokaliémique et une faiblesse musculaire avec hypokaliémie d'autres causes. Cela introduit le diagnostic différentiel de toutes les hypokaliémies qu'elles soient en rapport avec une anomalie du GTTK (hyperaldostérionisme primaire, tubulopathies chroniques...) ou en rapport avec une élévation du débit tubulaire dans le collecteur cortical (diurétiques, diurèses osmotiques...) [42].

Conclusion

Les hypokaliémies de transfert sont rares mais leur diagnostic est important pour plusieurs raisons en particulier thérapeutiques. Il faut rappeler le risque d'hyperkaliémie de rebond pouvant se compliquer d'anomalie de la conduction cardiaque au cours de la maladie de Westphall, du risque d'accès paralytique en cas de perfusion de sérum glucosé et du risque d'hyperthermie maligne à l'occasion d'une anesthésie. Le recueil précoce d'un échantillon d'urine est à la base de la démarche diagnostique. Celle-ci a largement profité de l'étude moléculaire des gènes codant pour les canaux ioniques de la cellule musculaire striée.

Références

- [1] Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999;75:193-7.
- [2] Berl T, Linas SL, Aisenbrey GA, Anderson RJ. On the mechanism of polyuria in potassium depletion: the role of polyuria. *J Clin Invest* 1977;60:620-5.
- [3] Marples D, Frokiaer J, Dorup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokaliemia-induced down-regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 1996;97:1960-8.
- [4] Kamel KS, Quaggin S, Scheich A, Halperin ML. Disorders of potassium homeostasis: an approach based on pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1994;24:61-597.
- [5] Halperin ML, Kamel KS. Electrolyte quintet: potassium. *Lancet* 1998;352:135-40.
- [6] Lin SH, Lin YF, Chen DT, Chu P, Hsu CW, Halperin ML. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1561-6.
- [7] Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159:601-6.
- [8] 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;7:234-40.
- [9] Kantola IM, Tarssanen LT. Familial hypokalaemic periodic paralysis in Finland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:322-4.
- [10] Han Kin S, Kyung Kim U, Jin Chae J, Joong Kim D, Oh HY, Joon Kim B, et al. Identification of mutations including *de novo* mutations in Korean patients with hypokalaemic periodic paralysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:939-44.
- [11] 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. *Intern Med* 2004;43:218-22.
- [12] McManis PG, Lambert EH, Daube JR. The exercise test in periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1986;9:704-10.
- [13] Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Engel AG, Layzer RB, Kwiecinski H, et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 1994;77:863-8.
- [14] Bulman DE, Scoggan KA, van Oene MD, Nicolle MW, Hahn AF, Tollar LL, et al. A novel sodium channel mutation in a family with hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 1999;53:1932-6.
- [15] Abbott GW, Butler M, 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;104:217-31.
- [16] Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, Lunardi J. Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 1997;60:1316-25.
- [17] Rajabally YA, El Lahawi M. Hypokalemic periodic paralysis associated with malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2002;25:453-5.
- [18] Rüdel R, Lehmann-Horn F, Ricker K, Küther G. Hypokalemic periodic paralysis: in vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve* 1984;7:110-20.
- [19] Bendahhou S, Cummins TR, Griggs RC, Fu YH, Ptacek LJ. Sodium channel inactivation defects are associated with acetazolamide-exacerbated hypokalemic periodic paralysis. *Ann Neurol* 2001;50:417-20.

- [20] Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *Q J Med* 1996;89:463-8.
- [21] Klouche K, Bismuth J, Lechiche C, Massanet P, Fesler P, Ribstein J, et al. Paralyse périodique thyrotoxique. Une cause de pseudoparalyse hypokaliémique qui ne doit pas être oubliée chez le caucasien. *Presse Med* 2003;32:1213-5.
- [22] Lionet A, Barsumau J, Azar R. Paralyse périodique hypokaliémique thyrotoxique chez un caucasien. *Néphrologie* 2004;25:29-32.
- [23] Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:109-20.
- [24] Rossi P, Demoux AL, Bagnères D, Granel B, Bonin-Guillaume S, Aissi K, et al. Paralyse périodique thyrotoxique hypokaliémique révélant une maladie de Basedow chez un sujet maghrébin. *Rev Med Int* 2005;26:79-80.
- [25] Lee KO, Taylor EA, Oh VS, Cheah JS, Aw SE. Hyperinsulinemia in thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Lancet* 1991;337:1063-4.
- [26] Clausen T. Regulation of active Na/K transport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1986;66:542-80.
- [27] Kjeldsen K, Norgaard A, Gotzsche CO, Thomassen A, Clausen T. Effect of thyroid function on number of Na-K pumps in human skeletal muscle. *Lancet* 1984;2:8-10.
- [28] Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the *KCNE3* potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4881-4.
- [29] Ng WY, Lui KF, Thai AC, Cheah JS. Absence of ion channels *CACNA1S* and *SCN4A* mutations in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Thyroid* 2004;14:187-90.
- [30] Kung AW, Lau KS, Fong GC, Chan V. Association of novel single nucleotide polymorphisms in the calcium channel alpha 1 subunit gene (Ca(v)1.1) and thyrotoxic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1340-5.
- [31] Tassone H, Moulin A, Henderson SO. The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of literature. *J Emerg Med* 2004;26:157-61.
- [32] Layzer RB, Lovelace RE, Rowland LP. Hyperkalemic periodic paralysis. *Arch Neurol* 1967;16:455-72.
- [33] Lehmann-Horn F, Rudel R, Ricker K. Non-dystrophic myotonias and periodic paralysis. *Neuromuscul Disord* 1993;3:161-8.
- [34] Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HS, Kwiecinski H, Mendell JR, Tawil R, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology* 2004;63:1647-55.
- [35] Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP, Bruns GAP, Haines JL, Trofatter JA, et al. Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel alpha-subunit gene. *Science* 1990;250:1000-2.
- [36] Sansone V, Griggs RC, Meola G, Ptacek LJ, Barohn R, Iannaccone S, et al. Andersen's syndrome: a distinct periodic paralysis. *Ann Neurol* 1997;42:305-12.
- [37] Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol* 1994;35:326-30.
- [38] Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in *Kir2.1* cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-9.
- [39] Thrush DC, Morris CJ, Salmon MV. Paramyotonia congenita: a clinical, histochemical and pathological study. *Brain* 1972;95:537-52.
- [40] Trudell RG, Kaiser KK, Griggs RC. Acetazolamide-responsive myotonia congenita. *Neurology* 1987;37:488-91.
- [41] Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Meola G, McManis P, Barohn RJ, et al. Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 1994;44:1500-3.
- [42] Dussol B. Équilibre potassique et dyskaliémies. *Encycl. Med. Chir., Néphrologie-Urologie*, 18-033-A-10, 2000, 11 p.