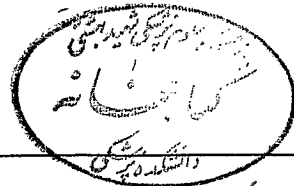


بنام خداوند جان و خرد

۹۶۵۰۷

۷۴۴



WD
۲۵۵۵
P2

۹۰۸۷

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترا

موضوع

فلج دوره‌های فامیلیال

و بررسی موارد آن در بیمارستانهای شهدا و لقمان تهران

به راهنمایی استاد ارجمند

جناب آقای دکتر بلال آدی بیک

استاد اعانتات تهران
مستطرت

نگارش

حمید صادقیان

۱۶ / ۱۰ / ۱۳۸۵

شماره ثبت ۸۴۵۴

خرداد ۱۳۷۴

۹۲۵۰۸

تقدیم به استاد بزرگوارم

جناب آقای دکتر بلال آدی بیک

تقدیم به

پدرم و مادرم

چکیده

هدف از بررسی بیماری فلج دوره‌ای کسب آشنائی بیشتر با این سری از بیماریهای نادر عضلانی و یافتن راهی برای تشخیص صحیح و زودرس این بیماری‌ها است. در این بررسی که بر روی کلیه پرونده‌های کدگذاری شده بیماری در دو بیمارستان شهدا و لقمان تهران صورت گرفت، ۲۵ مورد از بیماری به دست آمد. روش تحقیق توصیفی و غیر تصادفی بود. یافته‌های مهم در این تحقیق به شرح زیر است:

- ۱ - ۴٪ کل بیماران مبتلا به فلج دوره‌ای را زنان و ۹۶٪ را مردان تشکیل می‌دادند.
- ۲ - کلیه بیماران مبتلا به فلج دوره‌ای نورموکالمیک و تیروتوکسیک مرد بودند.
- ۳ - ۵۲٪ از مبتلایان در محدوده سنی ۳۰ الی ۴۰ سال قرار داشتند.
- ۴ - سن متوسط مراجعه کنندگان در فلج دوره‌ای هیپوکالمیک ۳۱ سال و در نوع نورموکالمیک ۳۰ سال و در نوع تیروتوکسیک ۴۸ سال بود.
- ۵ - ۹۲٪ بیماران با تظاهر اولیه کوادری‌پارزی و ۸٪ بقیه با تظاهر پاراپارزی مراجعه نموده بودند.
- ۶ - در ۱۶٪ موارد ظهور حمله به دنبال مصرف غذای پرکربوهیدرات و در ۶۴٪ موارد به دنبال استراحت رخ داده است.
- ۷ - فقط ۱۲٪ بیماران واضحاً سابقه ابتلای خانوادگی را ذکر می‌کردند.
- ۸ - ۸۴٪ بیماران به درمان کلاسیک فلج‌های دوره‌ای پاسخ مثبت دادند، ۸٪ بیماران پس از بهبود اولیه با درمان دارویی مجدداً با علائم مراجعه نمودند و ۸٪ بقیه به درمان دارویی اصلاً پاسخ‌گو نبودند.
- ۹ - ۷۲٪ موارد بررسی شده مبتلا به فلج دوره‌ای هیپوکالمیک، ۱۶٪ مبتلا به نوع نورموکالمیک و ۱۲٪ مبتلا به نوع تیروتوکسیک بودند.

نتایج مهم:

- الف - ارجحیت چشمگیری در میزان شیوع بیماری فلج دوره‌ای هیپوکالمیک در میان مردان وجود دارد به گونه‌ای که نسبت ابتلای مردان به زنان در این تحقیق ۱۷ به ۱ است که علت آن به درستی مشخص نیست.
- ب - اکثریت بیماران در محدوده سنی ۳۰ الی ۴۰ سال قرار دارند که احتمالاً به علت کم‌توجهی بیماران به حملات خفیف بیماری در گذشته است که در نتیجه سن تشخیص را بالا می‌برد.

ج - موردی از فلج دوره‌ای هیپروکالمیک در این تحقیق به چشم نمی‌خورد. از آنجا که برای تشخیص دقیق این بیماری نیاز به انجام تستهای تحریکی با پتاسیم وجود دارد تا زمانی که در مراکز پزشکی یاد شده از انجام این تستها محروم هستیم از تشخیص موارد هیپروکالمیک عاجز خواهیم ماند.

د - در تمام بیماران مراجعه کننده ضعف از اندام تحتانی به ویژه کمر بند لگنی آغاز می‌شد و به قسمت دیستال گسترش می‌یافت.

ه - در تحقیق به عمل آمده فقط ۱۶/۶٪ از مبتلایان به فلج دوره‌ای هیپوکالمیک سابقه خانوادگی مثبت داشتند. این میزان کم از دو جهت قابل بررسی است:

۱ - اطرافیان بیمار مبتلا به فرمهای بسیار خفیف بیماری هستند به گونه‌ای که فرد مبتلا از آن اطلاعی ندارد.

۲ - الگوی انتقال بیماری در قومیت ایرانی متفاوت است.

در انتها به ذکر نتایج حاصل از مصاحبه با یک خانواده مبتلا به فلج دوره‌ای فامیلیال می‌پردازیم:

آقای ر.س مرد ۲۴ ساله‌ای است که مبتلا به نوع نورموکالمیک فلج دوره‌ای است. حملات وی معمولاً شدید و مکرر هستند. به هیچ درمانی پاسخگو نبوده است و تنها داروی تریامترن در وی بهبودی نسبی ایجاد کرده است. او در عین حال مبتلا به کمبود آنزیم G6PD و نیز Oligoasthenospermia می‌باشد.

آقای ح.س برادر مورد بالا، مرد ۳۱ ساله‌ای است که مبتلا به نوع هیپوکالمیک بیماری است. حملات وی خفیف‌تر از برادرش می‌باشد. با افزایش سن از فرکانس حملات وی کاسته شده است. دارو درمانی در ایشان اثری نداشته است. او در ضمن مبتلا به Azoospermia می‌باشد.

با توجه به شجره‌نامه ژنتیکی این خانواده، از آنجا که ۶ عضو مبتلای مذکر وجود دارد انتقال وابسته به جنس این بیماری برخلاف انتظار ما برایشان مطرح است. آیا واقعاً با نوع خاصی از فلج دوره‌ای روبرو هستیم که به این طریق به ارث می‌رسد؟ برای جواب قطعی و رد یا تأیید آن بایستی تحقیق بیشتری در مورد این خانواده و موارد مشابه صورت بگیرد.

ABSTRACT

The aim of survey on cases of Familial Periodic Paralysis (FPP) is becoming more familiar with these rare muscular diseases and also having access to early and correct diagnosis.

This research encompasses all coded Medical records of pertinent patients in Shohada and Loghman Medical Centers, namely 25 cases.

The research was descriptive and nonrandomized. The important findings are as follow:

- 1 - 96% of the cases were male and the rest were female.
- 2 - All the cases of Normokalemic periodic paralysis and Thyrotoxic type were male.
- 3 - 52% of the patients aged 30-40 years.
- 4 - The average age at presentation in Hypokalemic periodic paralysis (HypoKPP) is 31 and those of Normokalemic type and Thyrotoxic type are 30 and 28 year, respectively.
- 5 - In 92% of the cases, Quadriparesis was the first manifestation of disease. In other cases, paraparesis was the case.
- 6 - Attacks of paralysis occurred after High-Carbohydrate diet in 16% and after sleep in 64%.
- 7 - Only 12% of the reported cases obviously declared positive family history of the disease.
- 8 - Of those reported, 84% were responsive to classic treatment, 8% referred again after initial improvement with drugs and 8% were totally unresponsive.
- 9 - Different types of periodic paralysis comprise the following percentages of the reported cases:

Hypok.PP	72%
Normok.PP	16%
ThyrotoxicPP	12%
Hyperk.PP	0%

IMPORTANT RESULTS:

- A - There is significant male preponderance in prevalence of Hypok.PP (M/F ratio=17/1), possible causes of that, remain obscure to me.
- B - Majority of the patients aged 30-40 years, possibly because of overlooking previous mild attacks of paralysis, hence increasing the age at the time of diagnosis.
- C - There is no case of Hyperk.PP in this survey. As, correct diagnosis of this type of paralysis needs provocative test with potassium, lack of facilities to perform test in above-mentioned Medical Centers lead to inability to differentiate this type of paralysis.

D - In all of the cases, attacks became apparent with weakness of pelvic girdle muscles, extending gradually to distal.

E - Only 16.6% of the patients affected by Hypok.PP had positive family history. Two possibilities exist:

- 1) Mild forms of the disease among relatives of index case had gone undetected.
- 2) Different pattern of inheritance among Iranian nationality.

At the end, I describe the results of an interview with the family members affected by FPP:

Mr. R.S a 24 year old man affected by Normokalemic PP, his attacks are frequent and usually severe. He is not responsive to any type of treatment. Only Triamterene has produced partial improvement. He also has G6PD deficiency and Oligoasthenospermia.

Mr. H.S is a 31 year old man with Hypok.PP. His attacks are less severe than his brother. Frequency of his attacks has decreased with increasing age. drug therapy was not effective in this case. He has Azoospermia.

Considering the pedigree of this family with six affected members, what is surprising is X-linked recessive pattern of inheritance of the disease. Whether we are confronted with special type of PP inherited by this pattern or not, needs more investigation about the genetics of this family and similar counterparts.

تعمیرات پزشکی
تعمیرات پزشکی

فهرست

صفحه	عنوان
۱	بخش اول، فلج‌های دوره‌ای
۲	مقدمه
۲	تاریخچه
۴	فلج‌های دوره‌ای
۵	تقسیم‌بندی فلج‌های دوره‌ای
۷	۱- فلج دوره‌ای هیپوکالمیک
۷	۱-۱- ژنتیک
۷	۱-۲- تظاهرات بالینی
۸	۱-۳- پاتوژنز
۹	۱-۴- تشخیص
۱۱	۱-۵- درمان
۱۱	۱-۵-۱- پتاسیم
۱۲	۱-۵-۲- استازولامید
۱۳	۱-۵-۳- دیگر عوامل
۱۴	۱-۶- پیشگیری از حملات
۱۵	۲- فلج دوره‌ای هیپوکالمیک
۱۵	۲-۱- ژنتیک
۱۶	۲-۲- تظاهرات بالینی
۱۷	۲-۳- پاتوژنز
۱۹	۲-۴- تشخیص
۲۰	۲-۵- درمان
۲۱	۲-۶- پیشگیری از حملات
۲۲	۳- فلج دوره‌ای نورموکالمیک
۲۳	۴- فلج دوره‌ای تیروتوکسیک
۲۳	۴-۱- ژنتیک
۲۳	۴-۲- تظاهرات بالینی
۲۴	۴-۳- پاتوژنز
۲۵	۴-۴- درمان و پیشگیری از حملات

۲۷.....	۵- پارامیوتونی مادرزادی
۲۷.....	۵-۱- ژنتیک
۲۷.....	۵-۲- تظاهرات بالینی
۲۸.....	۵-۳- پاتوژنز
۲۹.....	۵-۴- تشخیص
۲۹.....	۵-۵- درمان و پیشگیری از حملات
۳۱.....	بخش دوم، طرح و روش تحقیق و بحث و نتایج حاصل از تحقیق
۴۱.....	بخش سوم، بررسی یک خانواده مبتلا به فلج دوره‌ای فامیلیال
۴۶.....	نتیجه گیری

بخش اول

فلج های دوره های

مقدمه :

فلج‌های دوره‌ای بیماری‌های نادر عضلانی هستند که از نظر بالینی تظاهرات ویژه و مخصوص به خود را دارند. متأسفانه این دسته از بیماری‌های رشته اعصاب در ایران کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند و شاهد این مدعا تشخیص نادرست یا بعضاً تأخیر در تشخیص صحیح این دسته از بیماری‌هاست. لذا لازم دانستم که قدمی هر چند کوچک در جهت معرفی بیشتر این بیماری‌ها بردارم و این کار به نوبه خود شروع راه در جهت شناخت عمیق‌تر فلج‌های دوره‌ای می‌باشد. در تحقیق به عمل آمده سعی شده که مقایسه‌ای بین خصوصیات اپیدمیولوژیکی و نحوه شروع تظاهرات بالینی و عوامل تشدید کننده بیماری و چگونگی پاسخگویی به درمان انجام گرفته در موارد بیماری در ایران با آنچه که در متون پزشکی کلاسیک ارائه می‌شود، صورت بگیرد. در ضمن بررسی الگوی وراثتی و شجره‌نامه ژنتیکی یک خانواده مبتلا به فلج دوره‌ای فامیلی با ۶ عضو مبتلا از دیگر اهداف این تحقیق بوده است. امید است که از این همه بتوان در تقویت دیدگاه علمی نسبت به جنبه‌های تشخیصی و درمانی این بیماری‌ها استفاده نمود.

تاریخچه :

ردیابی تاریخچه سندروم بالینی فلج دوره‌ای کار ساده‌ای نیست ولی اشاره به این بیماری را در نوشتجات اوائل قرن هیجدهم می‌توان یافت. اولین توصیف واضح به وسیله Hartwig در ۱۸۷۴ میلادی و متعاقب آن به وسیله Westphal در ۱۸۸۵ میلادی و Oppenheim در سال ۱۸۹۱ میلادی داده شد. Goldflam در سال ۱۸۹۵ میلادی اولین کسی بود که توجه را به واکوئولیزاسیون چشمگیر فیبرهای عضلانی معطوف کرد. گرچه ثبت هیپوکالمی در طی حمله فلج دوره‌ای برای اولین بار در سال ۱۹۳۴ میلادی صورت گرفت ولی اهمیت این ارتباط تا سال ۱۹۳۷ میلادی مشخص نگردید. در آن سال Aitken و همکارانش وقوع هیپوکالمی در طی حملات فلج و بازگشت آن به حالت طبیعی را به وسیله تجویز پتاسیم توصیف نمودند و بدین ترتیب زمینه را برای مطالعات بعدی بر روی فلج‌های دوره‌ای نورموکالمیک و هیپرکالمیک فراهم کردند.

به زودی بعد از شناخت هیپوکالمی در فلج دوره‌ای فامیلیال و درمان آن با جایگزینی پتاسیم، نوع دیگری از فلج دوره‌ای پیدا شد که در آن پتاسیم سرم افزایش داشت و حمله با تجویز املاح پتاسیم القاء می‌گردید. Tyler و همکارانش در سال ۱۹۵۱ میلادی چنین خانواده مبتلانی را مطالعه نموده و نتیجه گرفتند که این بیماری متفاوت از نوع معمول فلج دوره‌ای فامیلیال است. در سال ۱۹۵۵ میلادی Sagild و Helweg - Larsen بر روی این بیماری به عنوان یک سندرم بالینی مجزا و مشخص تأکید کردند. در سال ۱۹۵۶ میلادی Gamstorp دو خانواده مبتلا را گزارش کرده و حالت تازه توصیف شده را Adynamia episodica hereditaria نامید.

پس از آن که نمونه‌های بیشتری گزارش شد، مشخص گردید که در خیلی از آنها درجات خفیفی از میوتونی وجود دارد که این

حالت را به Paramyotonia Congenita که برای اولین بار در سال ۱۸۸۶ میلادی توسط Von Eulenburg توصیف شده بود نزدیک می‌ساخت. Drager و همکارانش اصرار داشتند که این بیماری و اختلالی که توسط Tyler و Gamstorp گزارش شده بود یکی است، ولی Gamstorp با این مسئله موافق نبود. مطالعات بعدی این اختلالات به وسیله Fontaine و Cannon و همکارانشان نشان داد که در حقیقت این بیماریها ناشی از سه نوع مختلف از ژنی هستند که بر روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد و باعث اختلال در کانال سدیم غشای عضلات مخطط می‌گردد. یک نوع آن همان بیماری Gamstorp است، دومی فلج دوره‌ای هیپرکالمیک است که همراه میوتونی القاء شده در اثر سرماست و دیگری میوتونی هیپرکالمیک القاء شده با فعالیت است.

فلج دوره‌ای نورموکالمیک به وسیله Poskanzer و Kerr در سال ۱۹۶۱ میلادی توصیف گردید. همراهی هیپرتیروئیدی و فلج دوره‌ای و ارتباط بین آن دو برای اولین بار توسط Rosenfeld در سال ۱۹۰۲ میلادی گزارش شد.

فلج‌های دوره‌ای

اختلالاتی که موجب می‌شوند افرادی با قدرت عضلانی طبیعی به طور متناوب دچار ضعف عضلانی گردند، شایع نمی‌باشند، اما در مقابل آن با شکایت ضعف متناوب، مکرراً مواجه می‌شویم. ارزیابی چنین نشانه‌هایی حائز اهمیت وافر است، چرا که معاینه در فاصله بین حملات اغلب طبیعی بوده و تکیه بر روی تاریخچه بیماری ضروری و لازم است.

فلج‌های دوره‌ای گروه نادری از بیماری‌های عضلانی هستند که از نظر بالینی بسیار سؤال برانگیزند. این بیماری‌ها مشتمل بر یک سری حملات فلجی هستند که مشخصه اصلی آنها اختلال در سطح پتاسیم سرمی یا پاسخ غیر طبیعی به تغییرات پتاسیم سرمی می‌باشد. فلج‌های دوره‌ای را می‌توان به دو دسته بزرگ تقسیم نمود:

۱ - فلج‌های دوره‌ای اولیه که بحث اصلی ما را در بر می‌گیرد.

۲ - فلج‌های دوره‌ای ثانویه (اکتسابی) که آنها نیز با نمای بالینی ضعف دوره‌ای و تغییر همراه در پتاسیم سرمی مراجعه می‌کنند

ولی مبتلا به فلج دوره‌ای اولیه نمی‌باشند، که این موارد شامل حالات زیر می‌گردند:

استفاده از دیورتیک‌ها و کورتیکواستروئیدها، الکلیسم، اختلالات کلیوی و اختلالات آندوکرینی نظیر نارسائی غده فوق کلیوی، اتلاف پتاسیم از دستگاه گوارش و دستگاه ادراری و مسمومیت با باریم.

کلیه موارد فوق می‌توانند با تصویر بالینی تقلید کننده فلج دوره‌ای مراجعه نمایند اما در موارد ثانویه که به دلیل اتلاف و یا احتباس پتاسیم ایجاد می‌گردند، پتاسیم سرمی همیشه در طی حملات و یا حتی در بین حملات به شدت کاهش یا افزایش یافته است و این خود راهنمای خوبی برای افتراق آن از موارد اولیه می‌باشد.

انواع مختلف فلج‌های دوره‌ای در موارد زیر با یکدیگر مشترک هستند:

۱ - حملات فلج از کمتر از یک ساعت تا چندین روز می‌توانند طول بکشد.

۲ - ضعف می‌تواند محدود و یا ژنرالیزه باشد (Localized vs. Generalized).

۳ - رفلکس‌های تاندونی عمقی در طی حملات، ابتدا کاهش یافته و سپس ناپدید می‌گردند.

۴ - فیبرهای عضلانی در طی حملات به تحریکات الکتریکی مستقیم یا غیر مستقیم پاسخگو نیستند.

۵ - حملات ژنرالیزه از پروگزیمال اندامها آغاز و به سمت دیستال گسترش می‌یابند. عضلات تنفسی و کرانیال جز در حملات

بسیار شدید، گرفتار نمی‌شوند.

۶ - استراحت بعد از فعالیت، ضعف را در عضلاتی که فعالیت داشته‌اند تشدید می‌کند. فعالیت ملایم و مداوم حملات را از بین

می‌برد.

- ۷ - حملات به طور مشخص بعد از استراحت یا خواب آغاز می‌شوند و هرگز در حین فعالیت بدنی شدید رخ نمی‌دهند ولی فعالیت قبلی مکرراً عامل تحریک کننده برای ایجاد ضعف عضلانی است.
- ۸ - فعالیت و به دنبال آن استراحت در یک عضله منفرد می‌تواند منجر به ایجاد ضعف در آن عضله بدون هر گونه تغییر در سطح پتاسیم جریان خون سیستمیک گردد.
- ۹ - بیماران در حین حمله هوشیار هستند و بهبودی کامل بعد از حملات اولیه رخ می‌دهد.
- ۱۰ - قرار گرفتن در معرض سرما می‌تواند منجر به ضعف در فرمهای اولیه بیماری گردد.
- ۱۱ - در ابتدای شروع بیماری در اختلالات اولیه قدرت عضلانی در بین حملات طبیعی است اما بعد از حملات مکرر و با گذشت چند سال از بیماری ضعف پیش‌رونده و میوپاتی واکوئولار می‌تواند بوجود آید.
- ۱۲ - در اکثر بیماران این اختلالات به صورت صفت اتوزومال غالب به ارث می‌رسند و نشانه‌های بیماری از اوایل زندگی آغاز می‌شوند و به ندرت بعد از ۲۵ سالگی شروع به پیدا شدن می‌کنند.

علیرغم شباهتهای فوق الذکر انواع مختلف فلج دوره‌ای در موارد زیر با هم تفاوت دارند:

برخی تظاهرات بالینی، فرکانس و طول مدت هر حمله، پاسخ درمانی به سدیم یا پتاسیم و یا مصرف کربوهیدراتها، الگوی ادراری الکترولیت‌ها در طی حملات و سطح سرمی پتاسیم در مراحل اولیه حمله.

تمام انواع بیماری فلج دوره‌ای معمولاً به درمان جوابگو هستند و می‌توان با درمان مناسب جلوی ضعف پیش‌رونده را گرفت و حتی آن را برگرداند. تشخیص بیماری بر اساس تاریخچه بیمار است و با ارزیابی الکترولیت‌های سرمی در طی حملات و پاسخ قدرت عضلانی به تستهای تحریکی با گلوکز، انسولین، پتاسیم و سرما تأیید می‌گردد.

در طی بحث به فلج‌های دوره‌ای مختلف، ژنتیک آنها و تظاهرات بالینی، پاتوژنز، درمان و نحوه پیشگیری از حملات آنها اشاره خواهیم نمود.

تقسیم بندی فلج‌های دوره‌ای اولیه:

دو فرم اصلی فلج دوره‌ای بر اساس این که سطح سرمی پتاسیم در مراحل اولیه حمله فلجی افت کند یا بالا برود شناخته شده است: فرم هیپوکالمیک و فرم هیپرکالمیک (حساس به پتاسیم). هر دو بیماری به صورت صفت اتوزومال غالب منتقل می‌گردند گرچه موارد نادر اسپورادیک نیز گزارش شده‌اند. فلج دوره‌ای هیپوکالمیک از نظر زمانی واضح‌ترین ارتباط را بین حمله ضعف عضلانی و تغییر در پتاسیم سرمی دارد.

در فلج دوره‌ای هیپوکالمیک و فلج دوره‌ای تیروتوکسیک پتاسیم سرم به طور تقریباً تغییر ناپذیری در طی حمله افت می‌کند. در فلج دوره‌ای هیپرکالمیک سطح سرمی پتاسیم در طی حمله می‌تواند افزایش چشمگیری نداشته باشد و ممکن است که در طی بعضی حملات واقعاً افت پیدا کند. علاوه بر این، افزایش سطح سرمی پتاسیم همیشه همراه با ضعف نیست. بهتر است که فلج دوره‌ای هیپرکالمیک را فلج دوره‌ای حساس به پتاسیم بنامیم چرا که حملات می‌توانند به وسیله تجویز پتاسیم ایجاد شوند.

موارد نادری از فلج دوره‌ای نورموکالمیک نیز توصیف شده‌اند که در آنها سطح سرمی پتاسیم در طی یک حمله در محدوده طبیعی باقی می‌ماند. در این نوع نیز معمولاً حساسیت به پتاسیم وجود دارد بنابراین با فلج دوره‌ای هیپرکالمیک تقسیم بندی می‌گردد. همچنین مواردی از فلج دوره‌ای بی‌فازیک گزارش شده‌اند که در آن در یک فرد هم فلج هیپوکالمیک و هم هیپرکالمیک رخ می‌دهد. فلج دوره‌ای تیروتوکسیک که به ویژه در نژادهای ژاپنی و چینی شایع است گرچه شباهتهای زیادی به فلج دوره‌ای هیپوکالمیک دارد ولی به نظر می‌رسد که گروه متفاوتی را شامل شود. فلج دوره‌ای همراه با پارامیوتونی می‌تواند یا با هیپوکالمی همراه باشد و یا به پتاسیم حساس باشد.

طبقه بندی سندرم‌های فلج دوره‌ای	
هیپوکالمیک	هیپوکالمیک
بی حرکتی دوره‌ای مادرزادی	فامیلیال
فلج دوره‌ای پارامیوتونیک	تیروتوکسیک
هیپرکالمی اکتسابی	هیپوکالمی اکتسابی
فلج دوره‌ای بی‌فازیک	
فلج دوره‌ای نورموکالمیک	

۱ - فلج دوره‌ای هیپوکالمیک

۱-۱- ژنتیک :

این اختلال در $\frac{۲}{۳}$ موارد به طور اتوزومال غالب و در $\frac{۱}{۳}$ موارد به صورت اسپورادیک رخ می‌دهد. موارد اسپورادیک به ویژه در مردها گزارش شده است. مردها به میزان بیشتر و شدیدتری گرفتار می‌گردند. این حالت در زنان به صورت غالب همراه با کاهش نفوذ و ظهور منتقل می‌گردد. این بیماری هم در نژاد قفقازی و هم در نژاد غیر قفقازی رخ می‌دهد.

۱-۲- تظاهرات بالینی :

حملات ضعف به طور تپیک در طی دهه اول یا دوم زندگی و اغلب در حول و حوش سن بلوغ آغاز می‌شوند و تا دهه سوم زندگی خود را ظاهر می‌کنند، در دهه‌های چهارم و پنجم از فرکانس حملات کاسته می‌شود و حتی ممکن است کاملاً متوقف گردند ولی بیمار می‌تواند دچار ضعف دائمی به ویژه در گروه عضلات پروگزیمال شود. شروع بیماری بعد از سن ۲۵ سالگی نادر است و ظهور تازه فلج حمله‌ای در افراد مسن تر تقریباً هیچگاه به علت بیماری فلج دوره‌ای نیست. فرکانس حملات از روز تا سال فرق می‌کند ولی به طور کلی فرکانس حملات در فلج دوره‌ای هیپوکالمیک می‌تواند خیلی کم باشد.

شدت و طول مدت حملات متغیر و غیر قابل پیش بینی است و طول مدت حمله از ۳ الی ۴ ساعت تا یک روز یا بیشتر می‌تواند باشد. در حملات خفیف ممکن است ضعف فقط در یک عضو و آن هم برای مدت چند ساعت وجود داشته باشد در حالی که حملات ژنرالیزه خیلی شدیدتر ممکن است تا ۷۲ ساعت و بندرت بیشتر هم طول بکشد. به طور کلی طول مدت یک حمله تپیک ۴ تا ۲۴ ساعت است. در بعضی بیماران تغییر شبانه‌روزی (Diurnal fluctuation) در شدت ضعف مشاهده می‌شود به گونه‌ای که در طول شب و اوایل صبح شدیدترین میزان ضعف وجود دارد و به تدریج با گذشت روز از شدت ضعف کاسته می‌شود. حملات به طور تپیک در موارد زیر تشدید می‌یابند:

فعالیت شدید و متعاقب آن استراحت، پرخوری به ویژه اگر محتوی مقادیر زیادی سدیم و کربوهیدرات باشد و در اواخر روز خورده شود، استرس‌های هیجانی، الکلی، عفونت‌ها و حاملگی.

فلج عضلانی معمولاً عضلات اندام‌ها را گرفتار می‌کند و قسمت پروگزیمال بیشتر از دیستال درگیر می‌شود. به ندرت عضلات چشم یا تنفسی و یا نواحی بولبار دچار ضعف می‌گردند، به ویژه درگیری نواحی بولبار و تنفسی می‌تواند کشنده باشد. در طی حمله رفلکس‌ها هیپواکتیو می‌گردند و آریتمی‌های قلبی می‌تواند رخ دهند که از آن جمله Bidirectional Tachycardia می‌باشد که آریتمی ناشیعی است و غالباً در افراد مسنی رخ می‌دهد که مبتلا به بیماری شدید میوکارد یا مسمومیت با دیژیتال هستند و پیش آگهی بدی دارد. البته گزارشاتی

نیز ارائه شده است که عنوان کننده وجود این آریتمی در افراد جوان بوده که بدون علامت و بدون درگیری ارگانیک قلبی یا مسمومیت با دیژیتال بوده‌اند. کلیه این افراد به فلج دوره‌ای هیپوکالمیک مبتلا بوده‌اند که مطرح کننده ارتباط قوی بین این آریتمی و پتاسیم است. بیماران بعد از گذشت سالها از حملات بیماری، می‌توانند دچار ضعف مداوم عضلات پروگزیمال گردند. به طور کلی ضعف عضلانی دائمی در بین حملات که ماهیت پیش رونده دارد، در فلج دوره‌ای هیپوکالمیک شایع است. بر خلاف فلج دوره‌ای هیپوکالمیک، نوع هیپوکالمیک معمولاً همراه با تغییرات بالینی یا الکترومیوگرافیک میوتونی نمی‌باشد و هنگامی که میوتونی رخ می‌دهد، تظاهرات بالینی آن محدود به Myotonic lid lag است و به غیر از وجود میوتونی پلک‌ها که اغلب یافت می‌شود، معاینه در فواصل بین حملات نرمال است.

۱-۳- پاتوژنز:

پاتوژنز حملات فلج به طور دقیق مشخص نیست. این بیماران کاهش در میزان کلی پتاسیم بدن ندارند و افزایش در میزان دفع پتاسیم در ادرار، قبل یا در طی حملات مشاهده نمی‌شود ولی به علت اختلال در غشای عضله، افزایش جریان پتاسیم از خون به داخل عضله مشاهده می‌گردد که سبب می‌شود که سلول از نظر الکتریکی غیر قابل تحریک گردد. تغییر در تنظیم پتاسیم در این بیماران به خوبی نشان داده شده است. این تفکر اولیه که افت پتاسیم خارج سلولی منجر به هیپرپلاریزه شدن غشای عضله می‌گردد با اندازه گیری پتانسیل غشاء تأیید نگردد. مطالعات الکتروفیزیولوژیک جدید در افراد مبتلا به فلج دوره‌ای هیپوکالمیک نشان دهنده کاهش در پتانسیل استراحت غشاء در فواصل بین حمله‌ای و کاهش در تحریک پذیری غشاء بوده است. در طی حمله، غشای عضله دیپلاریزه می‌گردد ولی سیستم انقباضی، فانکشنال باقی می‌ماند. عنوان شده است که نقص اساسی در فلج دوره‌ای هیپوکالمیک ممکن است در برگیرنده افزایش نفوذ پذیری غشای عضله به سدیم باشد. همان طور که قبلاً ذکر شد طبیعت نقص اساسی که مسئول تغییرات در خصوصیات بیوفیزیکی و الکتریکی غشای سلولی عضله می‌باشد، نامشخص باقی مانده است، اما احتمال دارد که اختلال در کانالهای یونی Extra Junctional وجود داشته باشد. در فرم هیپوکالمیک نقص پایه می‌تواند کاهش در نفوذ پذیری غشاء به پتاسیم یا افزایش در هدایت سدیم باشد و شواهدی وجود دارد که مطرح کننده آن است که چنین تغییراتی می‌تواند ثانویه به اینورمالیتی در تعداد و خصوصیات اتصال رسپتورهای انسولین در غشای فیبر عضلانی باشد. عضلات این بیماران به طور غیر طبیعی به اثر انسولین بر جذب پتاسیم حساس هستند و این بیماران در غلظت‌های سر می

پتاسیم که بر روی افراد طبیعی اثری ندارند، دچار ضعف شدید می‌گردند. در ضمن، حملات بیماری در زمانی که غلظت سرمی انسولین پائین است نیز می‌تواند رخ دهد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که فاکتورهای دیگری غیر از هیپوکالمی نیز در ایجاد ضعف عضلانی دخیل هستند.

آقایان Lehmann و Strupp, Quasthoff, Grafe از دیدگاه دیگری پاتوژنز فلج دوره‌ای هیپوکالمیک را مورد بررسی قرار دادند. آنها عنوان کردند که علت دیپلاریزاسیون و فلج عضلات مخطط در فلج دوره‌ای هیپوکالمیک اولیه نسبت غیر طبیعی بین هدایت سدیم و پتاسیم است و نشان دادند که Cromakalim که بازکننده کانال پتاسیم می‌باشد، فیبرهای عضلات مخطط پستانداران را هیپرپلاریزه می‌کند، سپس اثرات این دارو را بر قدرت انقباضی بیوپسی عضلانی از افراد سالم و بیمار بررسی کردند.

آنها مشاهده نمودند که Cromakalim اثر اندکی بر روی قدرت انقباضی عضلات نرمال دارد در حالی که همین دارو قدرت انقباضی فیبرهای عضلانی بیماران مبتلا به فلج دوره‌ای هیپوکالمیک را به میزان زیادی افزایش می‌دهد و ثبت فعالیت یون پتاسیم (K^+) و یون کلر (Cl^-) داخل سلولی در عضله انسان و عضله Soleus موش تأییدکننده این مطلب است که Cromakalim هدایت غشائی پتاسیم را افزایش می‌دهد (gK^+) و این اطلاعات نشانگر آن بود که بازکننده‌های کانال پتاسیم اثر مفیدی در فلج پریودیک هیپوکالمیک اولیه دارند و چنین نتیجه گرفتند که افزایش هدایت پتاسیم، قدرت انقباضی عضلات مخطط را در این بیماری در محیط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد.

۱-۴- تشخیص :

تشخیص می‌تواند با بدست آوردن سابقه خانوادگی مثبت و یافتن سطح سرمی پائین پتاسیم در طی حمله ضعف تأیید گردد. سطح سرمی پتاسیم معمولاً در حملات شدید افت می‌کند اما می‌تواند در محدوده طبیعی هم باشد به ویژه اگر در مراحل اولیه حمله اندازه‌گیری نشود. دفع ادراری پتاسیم، سدیم و کلر کاهش می‌یابد و همراه با الیگوری خواهد بود. اگر سطح سرمی پتاسیم به کمتر از حد طبیعی برسد، برادیکاردی سینوسی و تغییرات الکتروکاردیوگرافیک هیپوکالمی می‌تواند یافت شود، گرچه قلب عموماً در فلج دوره‌ای هیپوکالمیک درگیر نمی‌شود ولی چندین گزارش ارائه شده‌اند که مطرح‌کننده کاردیومیوپاتی با دیس‌ریتمی قلبی و یا دیس‌فونکسیون بطن چپ بوده‌اند. سطح سرمی پتاسیم در بین حملات معمولاً طبیعی است ولی اگر کاهش نشان دهد باید نوع ثانویه فلج دوره‌ای هیپوکالمیک تلقی گردد.

اگر حمله خودبخودی در بیمار مشاهده نشد، تشخیص با القاء کردن حمله و نشان دادن افت پتاسیم سرمی و پاسخ مطلوب به تجویز کلرید پتاسیم خوراکی (۲/۵ الی ۷/۵ گرم) تأیید می‌گردد. از آنجا که در بعضی مواقع مشاهده یک حمله ممکن است برای گزاردن تشخیص دقیق لازم باشد، روش‌های مختلفی برای القای حمله به کار گرفته شده است.

روشی که به طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرد عبارتست از تجویز گلوکز خوراکی (۲ gr/kg) همراه با ۱۰ الی ۲۰ واحد انسولین کریستال به طریقه زیر جلدی که معمولاً حمله را ظرف ۲ الی ۳ ساعت تحریک خواهد کرد. گلوکز و انسولین در صورتی که پتاسیم سرمی از قبل پائین باشد نباید به بیمار تجویز گردد و پتاسیم خوراکی نباید به کسی که هر گونه شواهدی از نارسائی کلیه یا غده فوق کلیه دارد داده شود. اگر بیمار در مرحله تحریک ناپذیری باشد، تست گلوکز-انسولین گاهی اوقات منفی خواهد بود، در آن صورت می‌توان تست را بعد از انجام فعالیت و مصرف سدیم مجدد تکرار نمود (۲ گرم کلرید سدیم خوراکی در هر ساعت به مدت ۴ ساعت). چنانچه ضعف ایجاد نشد ۳-۱/۵ gr/kg گلوکز را می‌توان داخل وریدی ظرف ۶۰ دقیقه تجویز کرد و انسولین داخل وریدی (حداکثر ۱ U/kg در ۳۰ و ۶۰ دقیقه) در طی انفوزیون می‌تواند به تشدید حملات کمک کند.

حداکثر افت پتاسیم در ۹۰ تا ۱۵۰ دقیقه بعد از شروع تست دیده می‌شود و هیپوگلیسمی اغلب ۱۵ تا ۶۰ دقیقه متعاقب اتمام تجویز گلوکز و انسولین رخ می‌دهد و باید پیش بینی شود. تجویز این میزان گلوکز می‌تواند تغییر شدیدی در حجم خون و اسمولالیتی ایجاد کند و باید با احتیاط انجام شود. این تست‌ها دارای خطرات بالقوه هستند و در طی انجام آنها بیماران باید به دقت تحت نظر قرار بگیرند و ECG و قدرت عضلانی و الکتروولت‌ها باید مکرراً چک شوند و از آنجا که این اختلالات نادر هستند بهتر است که این تست‌ها در مراکز ارجاعی انجام گیرند. به طور کلی بیماری که تحت مانورهای تحریکی قرار می‌گیرد نباید داروهای پیشگیری کننده دریافت دارد و نباید اختلالات همراه نظیر دیابت یا بیماری کلیوی یا قلبی داشته باشد. در ضمن بچه‌های کوچک نیازمند تغییرات مقتضی در نحوه انجام تستهای تحریکی هستند.

تست‌های دیگر تشخیصی عبارتند از تست آدرنالین داخل شریانی و تست فعالیت پتاسیم سرمی (Serum Potassium Exercise Test) اساس این تست بر این استوار است که پس از یک دوره فعالیت استاندارد، در مقایسه با افراد کنترل افزایش پتاسیم سرمی به طور غیر طبیعی آهسته و flat خواهد بود.

الکترومیوگرافی در تشخیص این بیماری چندان مفید نیست ولی در بسیاری از بیماران مبتلا به فلج دوره‌ای نشان دهنده افزایش بیش از حد طبیعی در ارتفاع پتانسیل عمل ترکیبی عضلات بعد از ۲ الی ۵ دقیقه انقباض متناوب عضلات ارادی است، که پس از آن کاهش پیش رونده به میزانی پائین تر از حد قبل از فعالیت وجود دارد.

فعالیت سرمی CK و سطح میوگلوبین اغلب حتی در بین حملات نیز بالا است و همچنین در بعضی ناقلین بدون علامت بیماری و برادر و خواهران بیماران مبتلا نیز بالا می‌باشد.

بیوپسی عضلانی به طور شایع در طی حمله و حتی در فاصله بین حملات نشان دهنده واکوئولاسیون مرکزی در فیبرهای عضلانی است ولی درجه واکوئولاسیون الزاماً با شدت یا فرکانس حملات انطباق ندارد. گرچه دیگر فرمهای فلج دوره‌ای هم واکوئولهای دارند