

İki Hipokalemik Periyodik Paralizi Olayı

Dr. Dinçer Öğün* / **Dr. Kemal Bilgin**** / **Dr. İsmet Çağlar*****

Geçici gevşek paralizi nöbetleri bulunan ve nöbet aralarında tamamen normal olan hastalar çok eskidenberi bilinmektedir. İlk defa Musgrave, 1727 yılında periyodik paralizili genç bir kız hastasından bahsetmiştir. Daha sonra bu konu da, 1884 de Shakhnovitch, 1885 de Westphal, 1890 da Goldflam ve 1891 dede Oppenheim tarafından yapılan yayınlara rastlanılmaktadır. Bu araştırmacı ve yazarlar, aynı zamanda bu olayları spinal muskuler atrofının bir varyantı olarak düşünmekteydiler. Belki gözledikleri olayların hepsi de hipokalemik periyodik paralizi idi fakat son yarım asra kadar bu olayların serum potasyumunun azalmasıyla ilgili olduğu bilinmediğinden kesinlikle ayırım yapılamamıştır. Ancak 1934 de Biemond ve Daniel, bu gibi hastalarda nöbetler sırasında serum potasyum seviyesinde düşme olduğunu saptamışlardır.^{1, 2, 9}

Nöbetler sırasında serum potasyumunda çok yönlü değişiklikler olduğundan primer periyodik paralizi için üç tip belirtilmektedir.⁹

1. Hipokalemik periyodik paralizi
2. Hiperkalemik periyodik paralizi
3. Normokalemik periyodik paralizi

Periyodik paralizide kasın histopatolojisi, bu tipleri birbirinden ayırmaya yetmez. Aşağıda sunduğumuz sınıflandırma klinik, genetik ve laboratuvar bulgu ve özelliklere dayalı olarak yapılmıştır ve bugün genellikle kabul edilmektedir.^{9, 10}

* Gülhane As. Tıp Akademisi Patoloji Bölümü Uzmanı.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Doçenti.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Profesörü.

I. Primer Periyodik Paralizi

- A) Hipokalemik periyodik paralizi
(Nöbetler sırasında serum potasyumunda düşme vardır.)
- B) Hiperkalemik periyodik paralizi
(Nöbetler sırasında serum potasyumunda yükselme vardır. Miyotoni ile birlikte olabilir veya olmayabilir.)
- C) Normokalemik periyodik paralizi
(Nöbetler sırasında serum potasyumunda belirli bir değişiklik yoktur. Fakat bu olaylar sodyum uygulamasına klinik olarak çok iyi cevap vermektedir.)
- D) Soğuğa mâruz kalınca massiv kuvvetsizlik ve miyotoni ile beraber olan paramiyotoni kongenita.

II. Sekonder Periyodik Paralizi

- A) Endokrin bozukluklarda (örneğin; tirotoksikosis ve primer aldosteronizm) görülen paraliziler
- B) Potasyum metabolizmasını bozan hastalıklar sonucu meydana gelen sekonder paraliziler. (Örneğin; renal tubuler asidosis, diabetik asidosis ve üreterosigmoidostomi)
- C) Meyan otu-kökü zehirlenmesi sonucu meydana gelen sekonder paralizi.

Hipokalemik periyodik paralizi, hastalığın klinik olarak ençok görülen şeklidir. Son zamanlarda literatürde 1000 kadar olay bildirilmiştir. Hiperkalemik periyodik paralizi daha az görülür ve bildirilen 150 olay vardır. Normokalemik periyodik paralizi en az görülen şeklidir. Hastalığın bu şeklini gösteren sadece birkaç aile vardır. Total olay sayısı 35 civarındadır.⁹

Periyodik paralizi, iskelet kaslarının değişik zaman aralıklarıyla gelen gevşek paralizi nöbetleriyle karakterlidir. Bu nöbetler kas liflerinin kasılma ve uyarılma yetersizliği sonucu meydana gelmektedir. Paralitik nöbetler, simetrik olarak ve özellikle ekstremiteleri tutar. Bulbar ve kranial kasları çok seyrek tutmaktadır. Sensitif ve sfinkter kusuru bilinmemektedir. Paramiyotoni kongenita sendromu, soğuğa mâruz kalınca meydana gelen massiv paralizi nöbetleriyle karakterlidir ve periyodik paralizinin bir subvaryasyonu olarak kabul edilmektedir. Endokrin bozukluklar ve potasyum metabolizmasında değişiklik yapan birçok hastalık tablolarıyla birlikte bulunan sekonder periyodik paralizinin bazı tipleri de buna ek olarak söylenebilir.^{3, 9, 10}

Hipokalemik Periyodik Paralizinin Özellikleri:

Hipokalemik periyodik paralizi familyer bir hastalıktır ve genellikle otosomal dominant geçiş gösterir. Bu yüzden familyer periyodik paralizi de denilmektedir. Erkeklerde, kadınlardan daha sık görülür. Erkek-kadın oranı 3: 1 dir. Nöbetler çoğunlukla ikinci dekatta başlar. Nöbetler, diğer tiplere göre daha seyrek fakat süreleri daha uzundur. Beş yaşından önce ve üçüncü dekattan sonra çok daha seyrek olur veya görülmez. Kendiliğinden düzelmeler görülebilir.

Patogenesi:

Hipokalemi, potasyum ekskresyonunda artma olmaksızın meydana gelmektedir. Serum potasyumunun azalmasının, ekstrasellüler potasyumun hücreler içerisine taşınmasından olduğuna inanılmaktadır.^{3, 11, 12} Ağır karbonhidratlı yiyecekler, glikoz ve insulin, nöbetlerin meydana gelmesini ve daha şiddetli olmasını sağlar. Oral potasyum ise nöbetlere engel olur veya hafifletir. Bundan hastalığın oluşumunda potasyumun rolü açıkça anlaşılmaktadır. Kasların, serum potasyumunda azalma olmaksızın, soğuğa karşı aşırı duyarlık göstermesi başka bazı faktörlerinde önemini işaret etmektedir. Hastalığın patogenesi, bugün için kesinlikle bilinmemektedir. Birçok araştırmacı ve yazarlar tarafından ileri sürülen görüşlerden ortak olanlarını şöylece özetlemek mümkündür.^{1, 2, 4, 7, 9, 13}

- İskelet kaslarında karbonhidrat metabolizmasında, özellikle glikojen metabolizmasının heksoz seviyesinde olan bir bozukluk sonucu kaslarda katyonik ve anyonik metabolik ara ürünlerin toplanması.

- Adrenal bezden, sentral sinir sisteminden ya da başka bir yerden salgılanan ve kanda serbest olarak dolaşan bir mineralokortikoidin, potasyum dengesini etkilemesi.

- Aldosteronun, zaman zaman aşırı miktarda meydana gelmesi ve sodyum birikmesine yol açması.

- Sarkolemmal ve sarkoplasmik retikulum membranlarında bir veya daha fazla defekt bulunması. Bu gibi membran defektleri; potasyum, klorür ve hatta kalsiyum iyonlarının konsantrasyonunu değiştirir. Bu değişiklikler de sarkolemmal ve sarkoplasmik retikulum membranların polarizasyonunu bozar. Bu ise impuls doğmasını aksatır ve sonuçta kas kontraksiyonunu kesintiye uğratar. Paralizi nöbetleri sırasında kas liflerinde membranın çok daha belirgin şekilde depolarize olduğu bililmektedir. Bu değişiklik en az hiperkalemik periyodik paralizde olmaktadır.

Histopatolojisi:

Hastalığın erken devrelerinde, bir veya birkaç nöbetten sonra genellikle patolojik bulguya rastlanmaz. Olsa bile minimal değişikliklerdir. Birçok nöbetlerden sonra (6-8 ile birkaç yüz kadar olabilir) sürekli kas zayıflığı meydana gelebilir. Bütün olaylarda da olmaz. Sürekli kas zayıflığı, nöbetlerin başlangıcından herhangi bir süre sonra görülebilir. Fakat kural olarak, nöbetlerin başlamasından sonra 5 yıldan önce meydana gelmemektedir. Nöbetlerin şiddeti ve sıklığıyla kas zayıflığının meydana gelişi arasında açık bir ilişki mevcut değildir.

Periyodik paralizinin histopatolojisi, özellikle son birkaç yıl içinde, çok geniş bir şekilde araştırılmıştır. Bu konu ile ilgili yayınların çoğunluğu da hastalığın en çok görülen ve en ağır seyirli şekli olan hipokalemik periyodik paralizi hakkındadır.

Hipokalemik periyodik paralizinin histopatolojisine ait araştırmalar Goldflam ile başlamaktadır. Bu araştırmacı, miyofibrillerde (kas lifciklerinde) ayrılmalar ve seyrekleşmeler ve kas liflerinde vakuoller meydana geldiğini bildirmektedir. Vakuoller yuvarlak veya oval şekilde ve değişik büyüklüklerde. Vakuollerin bir membranla örtülü gibi bir görünüşleri vardır. Kas liflerinin ortalarında ki bu vakuoller, kas liflerini gerer ve etraflarındaki kas lifciklerini periferiye doğru iter. Vakuollerin içleri boş olabilir veya granüler ya da hiyalini bir madde ile dolu olabilir. Goldflam, vakuollerin, kas lifciklerinin ayrılmalarına sebep olan bazı olayların ilerlemiş durumlarını temsil ettiğine inanmaktadır.⁹ Goldflam - ın yayınlarından sonra ki 50 yıl içinde bu konuda çalışan birçok araştırmacılar, özellikle Biemond ve Daniel, genellikle aynı bulguları saptamışlardır.

1959 yılından sonra yapılan çalışmalar kas liflerinde ki vakuollerin, hipokalemik periyodik paralizinin en belirgin görüntüsü olduğunu ortaya koymuştur. 1970 yılında, Engel bu vakuolleri histopatolojik, histoşimik ve ultrastrüktürel olarak araştırmış ve vakuoler miyopati olarak isimlendirmiştir.^{5, 6, 7}

Enine kesitlerde kas liflerinin ortalarında büyüklü, küçüklü, bir veya daha çok sayıda vakuoller bulunur. Bazı vakuoller multiloküle olabilir. Vakuoller, enine kesitlerde kas liflerine yüzük görünümü verir. Küçük vakuoller, uzunluğuna kesitlerde fuziform şekilde görülürler. Her zaman olmamakla beraber perinukleer yerleşme gösterirler. Bazı liflerde enine çizgiler kaybolur, hiyalini dejenerasyon gösterirler. Bazan bu hiyalini madde vakuollerin çeperini döşer gibi bir tabaka yapabilir. Vakuollerin içinde amorf, şeffaf bir madde veya birtakım granüller

bulunabilir. Enine kesitlerde kas liflerinin çapları ufalmıştır ve çoğu kere köşelerinin küntleştiği görülür. Endomisiyal konnektiv dokuda belirli bir artış vardır. Bütün bu değişiklikler enine kesitlerde kas dokusuna kalbur görüntüsü verir. Sarkolemmal çekirdek sayısında artma ve bazılarının kas dokusuna nüfuz ederek sentral lokalizasyon gösterdikleri saptanır. Bazı vakalarda, intertisiyel özellikle mononükleer hücrelerden ibaret, az miktarda da nötrofil bulunan nonspesifik iltihabî infiltrasyon ve bazı kas liflerinde de koagulativ nekroz bulunabilir. Bu bulgular iskelet kaslarında ve kalb kasında görülen değişikliklerdir. İltihabî infiltrasyon ve koagulativ nekroz daha çok kalb kasında görülmektedir. İskelet ve kalb kasından başka özellikle böbreklerde de değişiklikler olmaktadır. Proksimal ve distal konvolut tüplerin epitel hücrelerinde yağ metamorfofi si, proksimal konvolut tüplerin ve Henle kulpunun epitel hücrelerinde de vakuoller görülebilir. Yağ metamorfosisinin potasyum kaybından, vakuollerin de aşırı derecede su toplanmasından oluştuğu söylenmektedir. Bu tür böbrek değişiklikleri, vakuoler nefrosis veya hidropik nefrosis olarak adlandırılmaktadır.^{1, 2, 3, 9, 11, 12}

İki Olayımız

1. *Olay*: M.K. 20 yaşında, Erkek. 1951/Ermenek-Konya Hasta yürüme güçlüğünden şikâyet etmektedir. Bildirildiğine göre; 9 yaşında iken soğuk bir havada bacaklarında kuvvetsizlik başlamış ve yürüyemez olmuş. O zamandan beri, zaman zaman bu tür kuvvetsizlik nöbetleri geliyormuş. Askerlik işlemi için hastaneye ilk başvurduğunda 3 ay hava değişimi verilmiş ve bu süre sonunda, 6/XI/1971 tarihinde hastaneye yatırılmış. Nörolojik ve ruhsal muayene sonuçları normal. Kan potasyumu 3,58 mEq/Lt. Diğer kan ve idrar sonuçları normal. Dolaşım ve solunum güçlüğü içinde olan hasta, 10/XI/1971 günü, dolaşım ve solunum yetersizliğinden eksitus olmuştur.

Klinik tanı: Familyer hipokalemik periyodik paralizi.
Otopsi yapılarak bütün organ ve dokular uygun kesitler hazırlanarak incelenmiştir.

Patolojik-Anatomik sonuçlar:

1. Lober pnömoni (5193/971).
2. Hipokalemik periyodik paralizi (Kalb diafragma, interkostal, kol ve bacak kaslarında saptanmıştır. (5202, 5203, 5204, 5205 ve 5206/971).

2. *Olay*: M.K. 20 yaşında, Erkek. 1953/Ermenek-Konya (1. Olayın kardeşi) 10 yaşlarında başlayan, süreleri birkaç saatle bir gün arasında değişen kol ve bacaklarında ki kuvvetsizlikten şikayet etmektedir. Yatırıldığı hastanede, gözlem altında tutulduğu süre içinde; haftada üç defa genellikle bacaklardan başlayıp kollara geçen, çoğunlukla ekstremitelerde tam kuvvet kaybına yol açan fakat solunum güclüğü, konuşma ve yutma bozukluğu yapmayan, başlangıcında tendon reflekslerinde azalma ve sonra tam kaybolma ile müterafık flask kuadripleji nöbetleri gelmiştir. Bu nöbetlerin bazıları 24-26 saat sürmüştür. Nöbetler dışında patolojik bulgu saptanmamıştır. Kan potasyumu = 3 ve 1,8 mEq/Lt. Kan potasyumunun 1,8 mEq/Lt. bulunduğu an, paralizinin en şiddetli olduğu alt ekstremiteden alınmıştır. Diğer kan ve idrar sonuçları normaldir. EMG de; spontan aktivite yok, submaksimal kasılmada motor ünite aksiyon potansiyelleri süresinde % 50 ye yakın kısalma, polifazik aksiyon potansiyellerinde % 20 den fazla artma saptandı.

Klinik tanı: Familyer hipokalemik periyodik paralizi.

Bacak kasından yapılan biyopsinin histopatolojik hicleme sonucu: Hipokalemik periyodik paralizi (3835/973)

Her iki olayda da histopatolojik olarak incelenen kaslarda bulduğumuz değişiklikler şunlardır.

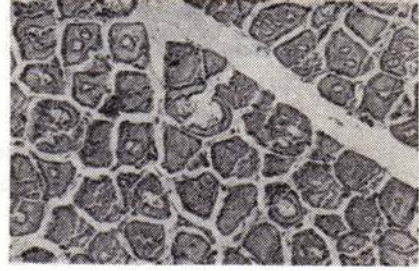
1. Kas liflerinin köşeleri küntleşmiş ve poligonal şekil almışlardır. (Şekil 3).
2. Bazı kas liflerinde hiyalin dejenerasyon mevcuttur. (Şekil 1).
3. Bazı kas liflerinde enine çizgiler kaybolmuştur (Şekil 2).
4. Kas liflerinin çaplarının küçüldüğü, birbirlerinden ayrıldıkları ve bunun kesitlerde kas dokusuna kalbur görüntüsü verdiği görülmektedir. (Şekil 1).
5. Uzunluğuna ve enine kesitlerde kas lifleri ortasında bir veya daha çok sayıda vakuol bulunduğu saptanmıştır. Vakuollerden bazıları multiloküledir. Enine kesitlerde kas lifleri halka veya yüzük görünümündedir. Bazı lifler vakuoller tarafından parçalanmıştır (Şekil 2).

Özel boyalarla, vakuollerde yağ ve glikojen saptanamamıştır (Şekil 5 ve 6) P.A.S. ile sarkoplasmada P.A.S. (+) materyel ve bazı vakuollerin içinde P.A.S. (+) granüller bulunmuştur (Şekil 4)



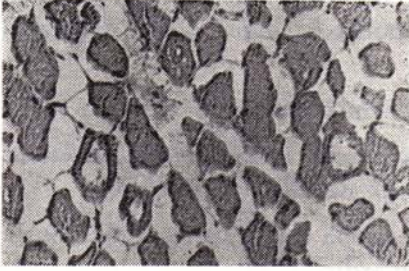
Şekil 1

Liflerde ayrılma, ortalarında vakuoller (kalbur görüntüsü) ve bazı liflerde hiyalini dejenerasyon. H.E.x100 (5205/71)



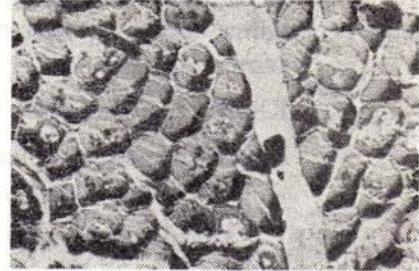
Şekil 2

Enine kesitlerde lifler de bir veya daha çok sayıda ve multiloküle vakuoller ile birkaç lifte parçalanma. H. E. x 250 (3835/73)



Şekil 3

Enine kesitlerde kas liflerinin birbirlerinden ayrılmaları ve köşeli şekil almaları. H. E. x 250 (5206/71)



Şekil 4

Enine kesitlerde sarkoplasmada ve bazı vakuoller içerisinde P.A.S. (+) materyel ve granüller. P.A.S. X 250 (3835/73)



Şekil 5

Uzunluğuna kesitlerde görülen vakuollerde yağ saptanamamıştır. Osmik asid X 250 (5206/71)



Şekil 6

Enine kesitlerde kas liflerinin ortalarındaki vakuollerde glikojen saptanamamıştır. Best-Carmine X 250 (5205/71)

Özet

1727 yılında MUSGRAVE'in periyodik paralizili genç bir kız hastasından bahsetmesiyle başlayan yayınlar daha sonra birkaç araştırmacı ve yazar tarafından sürdürülmüş ve periyodik paralizi konusunda yapılan araştırma ve çalışmalar anlatılmıştır. Periyodik paralizi primer ve sekonder olarak ikiye ayırır. Primer periyodik paralizde nöbetler sırasında serum potasyumunda çok yönlü değişiklikler olduğundan hipokalemik PP, hiperkalemik PP ve normokalemik PP gibi başlıca üç tipe ayrılmaktadır.

Hipokalemik periyodik paralizi, hastalığın klinik olarak en çok görülen şeklidir. Hastalık, iskelet kaslarının değişik zaman aralıkları ile gelen gevşek paralizi nöbetleriyle karakterlidir. Özellikle ekstremiteleri tutmaktadır. Otosomal dominant geçiş gösterir. Erkeklerde daha sık görülür. Erkek-kadın oranı 3:1 dir.

Patogenesisinde, potasyum metabolizmasını etkileyen impuls, doğmasını, kas uyarılmasını ve kasılmasını kesintiye uğratan birçok nedenler sorumlu tutulmaktadır. Fakat henüz kesinlikle bilinmemektedir.

İki erkek kardeşde saptadığımız hipokalemik periyodik paralizi olayının en belirgin histopatolojik bulgusu, enine ve uzunluğuna kesitlerde kas liflerinin ortalarında bulunan vakuollerdir. Vakuollerin içinde yağ ve glikojen saptanamamıştır. P.A.S. ile sarkoplasmada P.A.S. (+) materyel ve vakuoller içinde P.A.S. (+) granüller bulunmuştur. Ayrıca, bazı kas liflerinde enine çizgilerin kaybolması, hiyalini dejenerasyon, kas liflerinde ufalma, birbirlerinden ayrılmalar ve poligonal şekil aldıkları saptanmıştır

KAYNAKLAR

1. Adams, Raymond D., and Brown, D. Denny., and Pearson, Carl M.: Diseases of Muscle. A study in Pathology., 2. nd Ed., Boston, A Hoeber Medical Book 1968, Sayfa: 641.
2. Baker, A. B.: Clinical Neurology., 2. nd Edition., Minneapolis, A Hoeber-Harper International Edition 1969, Sayfa: 1795.
3. Boyd, William: Pathology., 8th Ed., Philadelphia, Lea and Febiger 1970, Sayfa: 1395.
4. Bradley, W. G.: Adynamia Episodica Hereditaria. Clinical, pathological and electrophysiological studies in an affected family. Brain 92: 345-378, 1969.
5. Engel, A. G.: Evolution and Content of Vacuoles in Primary Hypokalemic Periodic Paralysis. Mayo Clin. Proc. 45: 774, 1970.
6. Engel, A. G., Lambert, E. H., Rosevear, J. W., and Newlon Tauxe, W.: Clinical and Electromyographic Studies in a Patient with Primary Hypokalemic Periodic Paralysis. Am. J. Med. 38: 626-640, 1965.

7. Engel, A. G., and Tice, L. W.: Cytochemistry of Phosphatases of the Sarcoplasmic Reticulum. I. Biochemical Studies. *J. Cell Biol.* **31**: 473-499, 1966.
8. Gamstorp, I.: Adynamia Episodica Hereditaria. *Acta Paediatr.* (Suppl. 108) **45**: 1-126, 1956.
9. Pearson, Carl M.: The Pathologic Features of The Periodic Paralysis. In *The Striated Muscle*, 1st. Ed., Pearson, Carl M., and Mostofi, F. K., Baltimore, The Williams and Wilkins Company 1973, Sayfa: 427-440.
10. Pearson, C. M.: The Periodic Paralysis. Differential Features and Pathological Observations in Permanent Myopathic Weakness. *Brain* **87**: 341-354, 1964.
11. Robbins, S. L.: Pathology, 3rd Ed., Philadelphia, W. B. Saunders Company 1968, Sayfa: 409-410.
12. Scotti, T. M.: Electrolyte Disturbances. In *Pathology*, Vol. I, 5th Ed., W. A. D. Anderson, St. Louis, The C. V. Mosby Company 1966, Sayfa: 87.
13. Shy, G. M., Wanko, T., Rowley, P. T., and Engel, A. G.: Studies in Familial Periodic Paralysis. *Exp. Neurol.* **3**: 53-121, 1961.