

PARALISIA PERIODICA FAMILIAR

ESTUDO DE OITO CASOS

*PAULO MARCHIORI *****
*MILBERTO SCAFF ***
*JOSÉ ANTONIO LEVY***
*DAGOBERTO CALLEGARO ****
*JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS **

Há três tipos de paralisia periódica familiar: hipocalêmica, hipercalêmica e normocalêmica. Todos os três tipos apresentam herança autossômica dominante com diferentes graus de penetrância, porém, reduzida na mulher, embora existam casos esporádicos. A variante hipocalêmica é a forma mais comum. Ocorre mais frequentemente em homens e tem seu início na segunda década da vida^{3,5}.

Os sintomas começam durante a noite ou pela manhã e podem durar de minutos a dias. Os pacientes apresentam paralisia flácida do tronco e extremidades, poupando face e musculatura respiratória, embora, algumas vezes, ptose palpebral, óbito por paralisia respiratória e arritmia cardíaca possam ocorrer^{5,13}.

CASUISTICA 9 METODOS

São apresentados dados clínicos (Tabela 3), distribuição quanto à cor, sexo (Tabela 1), idade e idade de início da sintomatologia (Tabela 2), estudo eletrolítico (Tabela 5), estudo do Coração (Divisão Cardiologia Social) do Hospital das Clínicas da FMUSP, biopsia muscular (Tabela 6) e eletromiografia (Tabela 7) relativos a oito pacientes com as formas periódicas hipo e hipercalêmica, internados na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1960-1979.

RESULTADOS

A distribuição quanto ao sexo mostrou 87,5% no sexo masculino e 12,5% no feminino (Tabela 1). Em relação à cor 87,5% eram de cor branca e 12,5% pardos (Tabela 1). A idade de início da doença variou de 10 a 24 anos, em média aos 15 anos. A idade dos pacientes estudados variou de 10 a 42 anos, com a média de 22,8 anos (Tabela 2). Em 62,5% dos casos, o teor de potássio no soro variou de 1,5 a

Trabalho realizado na Divisão de Neurologia de Adultos (Prof. Horácio M. Canelas) do Departamento de Neuropsiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP: * Prof. Adjunto; ** Prof. Livre-Docente; *** Prof. Assistente; **** Prof. Assistente do Instituto do Coração (Divisão Cardiologia Social) do Hospital das Clínicas da FMUSP.

2,8 mEq/L (Tabela 5) e em 12,5% o potássio estava no limite superior da normalidade (forma hipercalêmica). Em um paciente havia discreta diminuição da calemia e natremia normal. Em 21,4% dos pacientes a natremia estava no limite superior da normalidade, enquanto porcentagem idêntica de pacientes exibiam hipernatremia (Tabela 5).

	n = 8	%
Homens *	7	87,5
Mulheres **	1	12,5
Branco **	7	87,5
Não branco *	1	12,5

*Tabela 1 — Distribuição de acordo com o sexo e a cor: * = paralisia periódica familiar hipocalêmica; ** = paralisia periódica familiar hipercalêmica*

Idade	10 — 42 anos
Média de idade	22,8 anos
Idade de início	10 — 24 anos

Tabela 2 — Distribuição etária

O desencadeamento da crise com repouso após exercício foi observado em 75% dos pacientes. A ingestão de bebida alcoólica associada à dieta hiperglicídica provocou a crise em 12,5% dos pacientes, ocorrendo o mesmo fato e na mesma porcentagem de casos mediante a ingestão de cloreto de potássio (Tabela 4). A duração das crises variou de minutos até sete dias. Ocorreu comprometimento respiratório em 25% dos pacientes, oligúria e mialgias em 37,5%, vômitos em 12,5% e disfagia em 12,5%. O estudo eletromiográfico realizado em três pacientes (Tabela 6) foi normal em um, revelou hipoexcitabilidade em outro durante a crise e, no terceiro, traduziu comprometimento de nervos periféricos.

O estudo histológico dos músculos feito mediante biópsia em cinco pacientes (Tabela 6) mostrou rarefação das miofibrilas e presença de vacúolos com glicogênio no sistema T em dois pacientes, sendo um da forma hipocalêmica e outro hipercalêmica (40%), e atrofia de fibras musculares em um paciente com crises sucessivas (20%). Em dois pacientes (40%) o estudo histológico do músculo foi normal.

Manifestações clínicas	nº de pacientes	%
Paralisia flácida generalizada	7	87,5
Paralisia flácida localizada	1	12,5
Início proximal	8	100
Comprometimento de músculos respiratórios	2	25
Oligúria	3	37,5
Mialgia	3	37,5
Vômitos	1	12,5
Pauses cranianos (deglutição)	1	12,5

Tabela 3 — Distribuição de acordo com as manifestações clínicas.

	Nº de pacientes	%
Repouso após exercício *	6	75
Ingestão de bebidas alcoólicas + dieta hidro-carbonatada *	1	12,5
Ingestão de cloreto de potássio **	1	12,5

Tabela 4 — Fatores desencadeantes da crise. Legenda: ver tabela 1.

DISCUSSAO

A forma primária da doença incide principalmente no sexo masculino. Em nossa casuística tal fato foi perfeitamente comprovado. Em relação a cor houve predomínio na raça branca, não sendo observado em negros ou amarelos; somente um paciente era pardo. As crises começam tipicamente na primeira e segunda décadas da vida e aproximadamente 60% desses pacientes são afetados antes dos 16 anos. Na nossa casuística a idade dos pacientes estudados variou de 10 a 42 anos, com a média de 22,8 anos, e a idade de início variou de 10 a 24 anos, com a média de 15 anos. Na 4ª e 5ª décadas da vida as crises se tornam menos freqüentes e podem cessar definitivamente. Em somente um paciente de nossa casuística os quadros críticos estão se tornando mais esporádicos e de intensidade diminuída.

As manifestações clínicas verificadas em nossos casos estão concordantes com a literatura. Todos os pacientes apresentavam paralisia flácida de início

	sem crise			crise		
	natremia mEq/l	calemia mEq/l	calcemia mg%	natremia mEq/l	calemia mEq/l	calcemia. mg%
J.C.*	141	4,2	9,8	145	1,5	9,2
				135	1,8	8,7
				165	2,2	—
				180	1,8	—
L.C.S.*	138	3,9	—	160	2,6	—
O.V.L.*	143	4,0	—	140	2,0	—
D.E.B.*	144	5,1	—	145	2,1	—
				145	1,9	—
				142	2,0	—
A.A.M.*	141	4,0	—	em tratamento com cloreto de potássio		
S.G.D.*	141	4,4	—	143	2,6	—
	139	4,3	—	142	2,8	—
	139	4,7	—	139	2,6	—
G.P.Q.C.*	140	4,4	—	141	3,8	—
A.P.T.**	141	4,1	11,2	140	4,5	—

Tabela 5 — Variações eletrolíticas. Legenda: ver tabela 1.

proximal e, na grande maioria, o quadro foi generalizado. A participação de nervos cranianos foi desprezível, pois ocorreu apenas disfagia em um paciente. Houve comprometimento respiratório em dois pacientes, o que demonstra que este risco, embora não tão comum, deve estar sempre em mente. Oligúria e mialgias representavam as manifestações clínicas em aproximadamente 1/3 dos pacientes.

	Nº de pacientes	%
Vacúolos 1*	2	40
1**		
Atrofia de fibras musculares *	1	20
Normal *	2	40

Tabela 6 — Biópsia muscular, microscopia óptica. Legenda: ver tabela 1. Observação: Foi realizada uma biópsia em cada paciente.

	Nº de pacientes	%
Normal após a crise *	1	33,3
Hipoexcitabilidade *	1	33,3
Polineuropatia periférica crônica +		
Hipoexcitabilidade **	1	33,3

Tabela 7 — Estudo eletromiográfico. Legenda: ver tabela 1.

As flutuações diárias das crises podem aparecer com o paciente mostrando grande fraqueza durante a noite e nas primeiras horas da manhã³. A duração das crises varia de minutos a horas e, em nossa casuística, oscilou de minutos a sete dias. A frequência das crises varia com a duração da doença, sendo pouco frequentes e constantes no início, e tornando-se mais frequentes posteriormente para, em casos de longa duração, reduzirem ao mínimo sua incidência ou mesmo desaparecerem³.

O aparecimento das crises se acompanha de caliemia baixa, no limite inferior da normalidade, normal ou elevada^{3,5}. Mais da metade dos nossos pacientes apresentou potassemia que variou de 1,5 a 2,8 mEq/l (Tabela 5), e apenas um no limite inferior da normalidade (caso 7) e outro (caso 8) no limite superior da normalidade. Este último pertencia a forma hipercalemica. Em um paciente (caso 1) havia discretíssima diminuição da calcemia, embora a natremia fosse normal. O fato de 21,4% das natremias estarem no limite

superior e 21,4% constituem hipernatremias (em 14 exames realizados) sugere liberação de aldosterona na crise.

O defeito metabólico pode piorar ou ser intensificado com dieta hipersódica, hidrcarbonatada³, álcool, insulina, frio, repouso após exercício² infusão de adrenalina^{2,3,5,9,12} e pela administração de cloreto de potássio. Na grande maioria de nossos pacientes (75%) a crise foi desencadeada pelo repouso após exercício, e apenas em um pela ingestão de bebida alcoólica associada a dieta hiperglicídica e em outro pela ingestão de cloreto de potássio. Este último na forma hipocalêmica.

O estudo eletrofisiológico fora das crises, pode revelar perda das unidades motoras e durante as crises redução progressiva das unidades evocadas pelo estímulo elétrico em músculos e nervos estudados, sugerindo comprometimento muscular e nervoso.

Os nossos achados foram concordantes com a literatura revelando-se a eletromiografia (EMG) normal em um paciente, hipoexcitabilidade em outro e na forma hipercalemica houve comprometimento de nervos periféricos.

O encontro de vacúolos no interior das células musculares e no sistema T, e rarefações de miofibrilas, caracterizam a paralisia periódica primária. Acúmulo de glicogênio também é encontrado, e enzimas como a fosfatase ácida e desidrogenase da nicotinamida adenosina difosfato, podem estar ausentes no músculo^{1,3,4,5}. O estudo histológico do músculo realizado em cinco pacientes foi normal em 40% dos casos. Em pacientes com crises repetidas e freqüentes o aparecimento de atrofia de fibras musculares é concordante com o déficit de força permanente, fato ocorrido em um dos nossos pacientes (caso 8). O fator que determina o aparecimento de vacúolos é ainda desconhecido e estaria relacionado ao erro metabólico básico^{1,3,4}. O comportamento elétrico das fibras musculares nas crises é de inexcitabilidade, porém, a administração de cálcio nos miofilamentos pode ativar o mecanismo contrátil³. Esta inexcitabilidade pode ser determinada por: alterações na superfície da membrana, no sistema T e no retículo sarcoplasmático^{3,12,13}; falência da transmissão sináptica para gerar potencial de placa terminal que possa propagar o potencial de ação; dificuldade em propagar o potencial de ação pela superfície da membrana; falência em conduzir o impulso transversal pelo sistema T; falência na condução do impulso transversal para efetuar o deslocamento do cálcio do retículo sarcoplasmático ao espaço miofilamentar e a impossibilidade do cálcio em ativar o mecanismo contrátil.

Os desvios hidroeletrólíticos para o interior do músculo nas crises são representados por hipocalemia sérica, por aumento do fluido sarcoplasmático, e são secundários às normalidades da membrana celular que resultam em deslocamentos não equilibrados de enzimas ou metabólitos para o retículo sarcoplasmático, que podem bloquear ou alterar a direção do metabolismo de carboidratos no interior das vesículas; este fato explicaria o acúmulo de metabólitos com consequentes fenômenos osmóticos e início do ciclo vicioso^{3,13}.

A crise aguda na paralisia periódica familiar exige tratamento imediato se houverem alterações respiratórias e/ou cardíacas. Há casos em que a

regressão é espontânea. A administração de potássio se faz necessária. Terapêutica preventiva: limitar a ingestão diária de carboidratos em 60 — 80 g e de cloreto de sódio em 40 mEq/d; evitar exposição ao frio e exercícios de alta carga; suplementar doses de cloreto de potássio (2,5 — 7,5 g/d em solução aquosa de 10-25%) diariamente e, nos quadros críticos matutinos, instituir dose de madrugada; prescrever dieta com baixo teor de carboidratos associados à espirolactona (50 — 200 mg/d) ou trianterene. Pode ser usada, também, a acetazolamida na dose de 1,0 g/d; esta atua mediante dois mecanismos: pela acidose promove maior estabilidade do influxo de potássio na membrana celular; pela inibição do "fator indutor de paralisias", que é contínua ou intermitentemente liberado nestes pacientes. O uso do propranolol é baseado em sua ação a nível de membrana. Os corticosteróides têm emprego limitado por seus efeitos colaterais. O diazóxido foi tentado mas não revelou grande eficiência em relação aos demais. O tratamento profilático deve ser feito, embora nem sempre previna totalmente o aparecimento das crises^{6,7,8,10,14,15}.

RESUMO

Foram estudados oito pacientes com Paralisia Periódica Familiar sob os aspectos clínico, hidro-eletrolítico, eletrofisiológico, histológico e terapêutico. Houve predomínio significativo em pacientes do sexo masculino. A idade média do início da moléstia foi de 15 anos. As manifestações clínicas foram concordantes com as referidas na literatura. Todos os pacientes tinham a forma hipocalêmica exceto um que evoluiu com hipercalemia. Alguns pacientes (21,4%) tinham natremias no limite superior da normalidade enquanto em um número igual de pacientes as natremias estavam elevadas, o que sugeria liberação de aldosterona. Os achados eletrofisiológicos foram concordantes com os da literatura. O estudo histológico de músculos realizado em cinco pacientes foi normal em 30% deles e, naqueles com crises repetidas e freqüentes, foram encontradas atrofia de fibras musculares.

Foram feitos tratamentos preventivos, e nos pacientes com hipocalemia foram administradas doses suplementares de potássio em solução aquosa de 10-25% diariamente.

SUMMARY

Familial periodic paralysis: a study of 8 cases.

The authors studied 8 patients with Familial Periodic Paralysis on the clinical, hydroelectrolytic, electrophysiologic, histologic and therapeutic points of view. There was significant predominance in males. The onset of the symptoms in our group began under fifteen years of age. The clinical manifestations were similar to those referred in the literature. The hypokalemic form was found in all patients except in one case that had hyperkalemic form. Natremias on the superior border of the normality, were seen in 21.4% of the

cases, and in 21.4% the natremias were higher; this fact suggested aldosterone liberation of the muscle. The histologic examination performed in 5 patients, was normal in 20% of them and, in those cases with repetitive and frequent crises, atrophic muscle fibers were seen. Prophylactic treatments were made. The patients with hypokalemic form received supplementary doses of potassium.

REFERENCIAS

1. BURUMA, O. J. S. & BOTS, A. M. — Myopathy in familial hypokalaemic periodic paralysis independent of paralytic attack. *Acta neurol. scand.* 57:171, 1978.
2. CAMPA, F. J. & SANDERS, B. D. — Familial hypokalemic periodic paralysis: local recovery after nerve stimulation. *Arch. Neurol. (Chicago)* 31:110, 1974.
3. ENGEL, A. G. — Hypokalemic and hyperkalemic periodic paralysis. In GOLDEN-SOHN, E. S. & APPEL, S. H. — *Scientific Approaches to Clinical Neurology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977. V. 2, p. 1742-1765.
4. ENGEL, A. G. — Evolution and content of vacuoles in primary hypokalemic periodic paralysis. *Proc. Mayo Clin.* 45:774, 1970.
5. JARREL, M. A.; GREER, M. & MAREN, T. H. — The effect of acidosis in hypokalemic periodic paralysis. *Arch. Neurol. (Chicago)* 33:791, 1976.
6. JOHNSEN, T. — Effect upon serum insulin, glucose and potassium concentrations of acetazolamide during attacks of familial periodic hypokalemic paralysis. *Acta neurol. scand.* 56:533, 1977.
7. JOHNSEN, T. — Trial of the prophylactic effect of diazoxide in the treatment of familial periodic hypokalemia. *Acta neurol. scand.* 56:525, 1977.
8. KOBAYASHI, A. L. D. — Familial periodic paralysis: a case report and review. *Neb. St. med. J.* 60:110, 1975.
9. OTSUKA, M. & OHTSUKI, I. — Mechanism of muscular paralysis by insulin with special reference to periodic paralysis. *Amer. J. Physiol.* 219:1178, 1970.
10. RAPHAEL, J. C.; SIMON, N. & GOULON, M. — Paralyse avec hypokaliémie par transfert, traitée par acétazolamide. *Sem. Paris* 53:1167, 1977.
11. SICA, B. E. P. & AGUILERA, N. — Electrophysiological studies in hypokalemic periodic paralysis. *Medicine* 32:93, 1972.
12. SHISHIBA, Y.; SHIMIZU, T.; SAITO, T. & SHIZUME, K. — Elevated immunoreactive insulin concentration during spontaneous attacks in thyrotoxic periodic paralysis. *Metabolism* 21:285, 1972.
13. VALLAT, G.; JANBON, C.; BRUNEL, M.; VIVES, J. F. & ROUY, M. J. — Paralyse periodique familiale hypokaliémique avec modifications électrocardiographiques à l'état de base. *Sem Hôp. Paris* 53:1163, 1977.
14. VISKOPER, R. J.; LICHT, A. & CHACO, J. — Acetazolamide treatment in hypokalemic periodic paralysis: a metabolic and electromyographic study. *Amer. J. med. Sci.* 266:119, 1973.
15. VROOM, F. Q.; JARRELL, M. A. & MAREN, T. H. — Acetazolamide treatment of hypokalemic periodic paralysis: probable mechanism of action. *Arch. Neurol. (Chicago)* 32:385, 1975.