

PERIODICKÉ PARALÝZY

MUDr. František Cibulčík, PhD.

Neurologická klinika SZU FNŠP, Bratislava-Ružinov

Periodické paralýzy sú väčšinou familiárne ochorenia charakterizované prechodnými stavmi svalovej slabosti kolísavého trvania a intenzity, ktoré nie sú sprevádzané poruchou vedomia, citlivosti ani koordinácie. Výsledky intenzívneho výskumu v posledných desaťročiach potvrdili genetický pôvod familiárnych foriem, pričom podstatou väčšiny z nich sú dnes už známe poruchy v kódovaní proteínov tvoriacich súčasť iónových kanálov lokalizovaných v membránach svalových buniek. Aj dnes sa však najčastejšie používa delenie týchto ochorení podľa sprievodných zmien hladiny kália v krvi počas záchvatu. Rozlišujeme tak skupinu hypokaliemických periodických paralýz, hyperkaliemických periodických paralýz a periodické paralýzy s normálnou hladinou kália počas svalovej slabosti.

Kľúčové slová: periodická paralýza, iónové kanály, tyreotoxikóza.

Úvod

Periodická paralýza je zriedkavé ochorenie charakterizované prechodnými stavmi svalovej slabosti kolísavého trvania a intenzity, ktoré nie sú sprevádzané poruchou vedomia, citlivosti ani koordinácie. Tieto stavy sú často sprevádzané zmenami hladiny kália v krvi, v medzizáchvatovom období mnoho pacientov pozoruje pretrvávajúcu slabosť alebo myotonické prejavy. Historicky sú známe a dobre popísané viaceré klinické jednotky – prvé ka-
zuistické prípady náhle svalovej slabosti sa v literatúre objavujú v 18. a 19. storočí, Gold-
flam v roku 1891 opísal prvý výskyt syndrómu periodickej paralýzy v rodine, Biemond a Pol-
lak Daniels v roku 1934 periodickú paralýzu spojenú s hypokaliémiou, v roku 1952 Gam-
storpová pod názvom adynamia episodica po-

pisuje hyperkaliemickú formu a Tyler takmer paralelne v roku 1951 formu normokaliemickú (4). Zvláštna forma periodickej paralýzy bola opísaná pri tyreotoxikóze. Posledné dve de-
saťročia minulého storočia priniesli významný pokrok v chápaní etiopatogenetickej podstaty týchto ochorení – výsledky intenzívneho vý-
skumu potvrdili genetický pôvod familiárnych foriem, pričom podstatou väčšiny z nich sú dnes už známe poruchy v genetickom kó-
dovaní proteínov tvoriacich súčasť iónových kanálov lokalizovaných v membránach sva-
lových buniek (1). Stručný prehľad vedomostí o týchto a im príbuzných ochoreniach prináša tabuľka 1.

V diagnostike okrem anamnézy a klinické-
ho obrazu využívame biochemické a elektrofy-
ziologické metódy. Najčastejšie sa biochemic-

ky vyšetruje hladina kália a kreatínfosfokinázy v krvi počas záchvatu a v medzizáchvatovom období. Charakteristickým elektrofyziologic-
kým nálezom počas záchvatu slabosti býva zníženie amplitúdy až vymiznutie elektrickej odpovede po dráždení motorického nervu, ktoré zmizne po krátkom cvičení.

V medzizáchvatovom období je elektro-
myografický nález buď normálny, alebo na-
chádzame známky myotónie (hyperkaliemická periodická paralýza), prípadne zmeny tvaru potenciálov motorických jednotiek a spontán-
nu aktivitu spôsobenú myogénnym poškodením (2).

Diferenciálno-diagnosticky je nutné upo-
zorniť, že záchvatovitá svalová slabosť, väč-
šinou však nie intenzity úplnej obrny, môže vzniknúť sekundárne pri rôznych ochoreniach.

Tabuľka 1. Prehľad klinických prejavov periodických paralýz a myotónií (spracované podľa 13)

	hypokalie- mická PP	tyreotoxická HOKPP	hyperkalie- mická PP	K-senzitívna myotónia	paramyo- tónia	myotonia congenita		Andersenov syndróm	na X chro- mozóm viazaná paralýza
						Thomsen	Becker		
dedičnosť	dominantná 1q (33% spo- rad)	dominantná ?	dominantná 17q	dominantná 17q	dominantná 17q	dominantná 7q	recesívna 7q	dominantná 17q	recesívna Xp
porucha kanála	CACNA1S, iné	Na-K pumpa	SCN4A, KC- NE3	SCN4A	SCN4A	CLCN1	CLCN1	KCNJ2	?
vznik	5 až 35 r.	20 až 40 r.	pod 10 r.	pod 10 r.	pod 10 r.	vrodené	vrodené	2 až 18 r.	0,5 až 8 r.
trvanie slabosti	2 až 24 h.	dni – týždne	1/2 až 4 h.	žiadna	2 až 24 h.	žiadna	prechodná	1 až 36 h.	deň až rok
intenzita slabosti	výrazná	mierna až výrazná	mierna až výrazná	žiadna	mierna	žiadna	mierna	stredná	mierna až výrazná
chlad	± ↑ slabosť	± ↑ slabosť	± ↑ slabosť	↑ slabosť	↑ slabosť	bez zmeny	bez zmeny	?	bez zmeny
kálium	↓ slabosť	↓ slabosť	↑ slabosť	↑ slabosť	↓ slabosť	bez zmeny	bez zmeny	↑ slabosť	bez zmeny
provokácia záchvatu	uhlohydráty, námaha – odpočinok	uhlohydráty, námaha – odpočinok	hladovanie	↑ K	chlad, ↓ K	žiadne	žiadne	K	viróza
myotónia	zriedka oči	žiadna	zriedka, cvičenie ↓	mierna až výrazná, cvičenie ↑	jednoznačná, cvičenie ↑	stredná, konštantná	ťažká, konštantná	žiadna	žiadna
liečba	K, acetazol- amid, dichlor- fenamín	betabloká- tory	tiazidy, acetazolamid	mexietín, tiazidy	mexietín	rôzna	rôzna	?	?

Ide o poruchy obličkových funkcií, primárny a sekundárny hyperaldosteronizmus, tumory hypotalamickej oblasti alebo hypermagneziémiu. Tieto stavy je nutné odlišiť od primárnych periodických paralýz, ktorých podrobnejšiemu opisu sa budeme venovať ďalej.

Hypokaliemická periodická paralýza (HOKPP)

Prevalencia HOKPP je 0,4–1/100 000 a ide o najčastejší typ periodickej paralýzy. Jej klasický obraz je charakterizovaný najčastejšie v noci a nad ráno vznikajúcimi atakmi, často výraznej svalovej slabosti s premenlivým trvaním (hodiny až dni) a frekvenciou. Záchvaty bývajú provokované odpočinkom po námahe a jedlom bohatým na cukry, ako systémové preventívne opatrenie je preto vhodné sa ich vyvarovať. Bránica nebýva postihnutá, v priebehu paralýzy však môže byť problematické vykašliavanie a môžu byť prítomné poruchy srdcového rytmu. Charakteristická je znížená hladina kálie v sére počas trvania svalovej slabosti.

V medzizáchvatovom období môže byť pozorovaná mierna svalová slabosť a len zriedkavo prejavy myotónie. V histologickom obraze buniek svalu sú časté centrálné uložené vakuoly obsahujúce glykogénový obsah. Vakuolárne zmeny sú asociované skôr s obrazom permanentnej slabosti a ich výskyt nemá priamy vzťah ku frekvencii a intenzite záchvatov slabosti. Okrem vakuol v bunkách bývajú tiež prítomné tubulárne agregáty, prítomné pod sarkolemou. Sú pravdepodobne tvorené výbežkami sarkoplazmatického retikula.

Podľa typu poruchy rozoznávame niekoľko typov hypokaliemickej periodickej paralýzy:

1. HOKPP typ 1 – autozomálne dominantne dedičná – je spôsobená mutáciou génu na chromozóme 1 (1q31), kódujúceho L -typ kalciového kanála (typ CACNL1A3 – dihydropyridínový receptor). Je to najčastejší typ mutácie s obrazom hypokaliemickej periodickej paralýzy. Vždy sa jedná o substitúciu arginínu v segmente S4 kanálového proteínu, tvoriaceho napäťový senzor kanála. Fyziologickou funkciou dihydropyridínového receptora, lokalizovaného v junckej oblasti systému T tubulov svalu, je sprostredkovanie väzby excitácia – kontrakcia v spolupráci s ryanodínovým receptorom. Pri mutácii v rámci HOKPP1 dochádza ku poruche kontroly pokojového potenciálu membrány svalu. Počas ataku je membrána depolarizovaná, je zvýšená hladina intracelulárneho kalcia a zvyšuje sa vychytávanie kálie kostrovým svalom. Komplex týchto zmien vedie k obrazu svalovej slabosti s klasickou symptomatológiou opísanou v úvode. Slabosť trvá hodiny až dni. Príznaky začínajú v mladom veku,

u 60 % pacientov pred 16-tým rokom života. Počas záchvatu býva hypokaliémia 1,7 – 2,2 mmol/l, zvýšené hodnoty kreatínfosfokinázy (CK). Asi u dvoch tretín pacientov býva pozorovateľný pozitívny terapeutický efekt acetazolamidu.

2. HOKPP typ 2 – autozomálne dominantne dedičná – je spôsobená bodovou mutáciou génu na chromozóme 17 (17q13), kódujúceho alfa podjednotku sodíkového kanála (typ SCN4A). Iné typy mutácií tohto génu spôsobujú klinický obraz paramyotonia congenita, hyperkaliemickej periodickej paralýzy, acetazolamid-responzívnej kongenitálnej myotónie, myotonia permanens a myotonia fluctuans. Klinické prejavy HOKPP typ 2 sú veľmi podobné typu 1.
3. HOKPP 3 – pravdepodobne autozomálne dominantne dedičná forma. Je spôsobená bodovou mutáciou génu na chromozóme 11 (11q13-14), kódujúceho draslíkový kanál (typ KCNE3). Epizódy svalovej paralýzy končatín trvajúce hodiny až dni sú provokované kľudom po nadmernej námahe, nie však jedlami bohatými na cukry. Alkohol urýchľuje úpravu symptómov.
4. HOKPP pri distálnej renálnej tubulárnej acidóze – autozomálne dominantne alebo recesívne dedičná – je spôsobená mutáciou génu na chromozóme 17 (17q21–22), kódujúceho SLCA4A1 proteín – veľký glykoproteín sprostredkujúci výmenu chloridov a bikarbonátov cez membránu erytrocytov. Vyskytuje sa endemicky v severovýchodnom Thajsku a je charakterizovaná početnými epizódami slabosti trvajúcej hodiny, postihujúcej proximálne končatinové a dýchacie svalstvo. V laboratórnych parametroch býva v krvi hyperchloremická acidóza a alkalická reakcia moča. V liečbe sa používa kálium a bikarbonáty, pre možnú exacerbáciu acidózy vynechávame acetazolamid.
5. Tyreotoxická HOKPP – vyskytuje sa asi u 2 % ázijských mužov s hypertyreózou, inak je zriedkavá (7). Klinické prejavy sú podobné ako u HOKPP typu 1 a 2, hypertyreóza môže byť subklinická. Môže sa však jednať aj o endokrinologický urgentný stav, kde hrozí respiračné zlyhanie, srdcová dysrhythmia a smrť (10). Po preliečení ochorenia štítnej žľazy sa strácajú i príznaky epizodickej svalovej slabosti. V liečbe sa používa substitúcia kálie a beta-blokátory.

Andersenov (Andersenov-Tawilov) syndróm – kálium senzitívna periodická paralýza so srdcovými arytmiami

Andersenov syndróm je autozomálne dominantne dedičné ochorenie, spôsobené mu-

táciou génu na chromozóme 17 (17q23), kódujúceho Kir2.1 typ draslíkového kanála (KCNJ2). KCNJ2 patrí ku skupine „inward rectifiers“, čo sú káliové kanály hrajúce úlohu v hyperpolarizácii slúžiacej k fúzii myoblastov kostrového svalstva a myokardu, v udržiavaní membránového potenciálu svalov v repolarizácii v terminálnej fáze akčného potenciálu srdcového svalu (6). V 30 rodinách bolo opísaných viac ako 20 typov mutácií (8). Klinicky sa porucha funkcie týchto kanálov prejavuje poruchami funkcie srdca, kostrového svalstva a abnormalitami vývoja kostí. K najzávažnejším poruchám patria srdcové poruchy – arytmie, bloky vedenia, abnormality srdcových chlopní – ktoré vedú ku synkopám alebo náhlej smrti.

Poškodenie kostrového svalstva sa prejavuje najčastejšie epizodickou slabosťou trvajúcou hodiny až dni, vznikajúcou po svalovej námahe a podaní kálie, niekedy tieto epizódy prechádzajú do trvalej svalovej slabosti menšej intenzity. Počas záchvatov môže byť hladina kálie v krvi vysoká, nízka i normálna. Z abnormalít skeletu je možné spomenúť nízky vzrast, syndaktýliu, skoliózu, hypertelorizmus s hypopláziou mandibuly a inými abnormalitami vývoja tvárových kostí. Liečba je symptomatická – podávanie acetazolamidu a v prípade hypokaliémie substitúcia kálie.

Na X chromozóm viazaný syndróm epizodickej prolongovanej svalovej slabosti

Tento syndróm je recesívne dedičné ochorenie, spôsobené mutáciou génu na chromozóme X v lokuse Xp22.3. Vzniká v detstve do 8 roku života (10). Je charakterizované epizódami svalovej slabosti trvajúcejmi dňami až mesiacmi. Frekvencia epizód sa vekom znižuje, sú spúšťané febrilitami pri viróze. Slabosť je výraznejšia v proximálnych svaloch, býva ptóza i bulbárna symptomatológia.

Hyperkaliemická periodická paralýza

Hyperkaliemická periodická paralýza je dominantne dedičné ochorenie. Je spôsobené mutáciou génu na chromozóme 17 (17q35), kódujúceho alfa podjednotku sodíkového kanála (typ SCN4A). Mutácie u ochorenia vedú k poruchám inaktívácie sodíkového kanála.

Pravdepodobný patogenetický reťazec vedúci k epizodickej slabosti začína u ochorenia zvýšením extracelulárnej hladiny kálie (provokovaná napríklad oddychom po námahe alebo zvýšeným príjmom kálie). Nasleduje mierna depolarizácia membrány a otvorenie Na kanálov. V prípade hyperkaliemickej PP je porušená inaktívacia týchto kanálov, čo má za následok pretrvávajúci influx iónov Na do bunky a pretrvávajúcu depolarizáciu svalovej membrá-

ny. Depolarizácia vedie na jednej strane k úniku K iónov z bunky a zvýšenej hladiny kálie v sére. Na druhej strane spôsobuje inaktiváciu normálnych Na kanálov a stratu elektrickej excitability svalovej membrány. Definitívnym výsledkom tejto kaskády je svalová slabosť.

Svalová slabosť sa objavuje zväčša v pleťencových svaloch ráno alebo v priebehu dňa, prípadne pri oddychu po námahe. Trvá väčšinou 15 až 60 minút (len zriedkavo hodiny až dni), častý býva súčasný výskyt parestézií. Zlepšenie nastáva po požití stravy bohatej na cukry alebo pri miernom cvičení. V porovnaní s hypokaliemickou PP sú ataky slabosti pri hyperkaliemickej forme častejšie, trvajú kratšie a úplná paralýza je zriedkavá. Ďalším rozdielom je častý výskyt myotonických prejavov medzi epizódami slabosti, ktoré sú elektromyograficky dokázateľné u väčšiny pacientov. Typický je najmä obraz kombinácie hyperkaliemickej periodickej paralýzy a paramyotonia congenita (3).

Vznik záchvatov slabosti môžeme pri hyperkaliemickej PP dosiahnuť provokačnými testami. Prvým z nich je podanie kálie orálne, keď po hladovaní a námahe popoludní podáme 0,05 g/kg hmotnosti KCL v tekutine bez cukrov počas 3 minút, slabosť typicky nastáva po 90–180 minútach. Test môžeme robiť len u pacientov bez porúch obličiek a funkcie srdca, monitorujeme hladinu elektrolytov a EKG. Iný spôsob provokačného testu je námaha – 30 minút bicyklovania na ergometri s pulzovou frekvenciou 120–160/min. U hyperkaliemickej PP 10–20 minút po cvičení pozorujeme zvýšenie hladiny kálie spojené s klinickou slabosťou. V laboratórnych parametroch počas záchvatu slabosti zisťujeme vyššiu hladinu kálie v krvi a vyšší odpad kálie v moči, sérové kálium však môže byť aj na hornej hranici normy a ku koncu ataku dokonca i pod ňou. Sérová hladina kreatínfosfokinázy býva zvýšená.

Liečba hyperkaliemickej PP využíva mnohé poznatky získané pri diagnostike a provokačných testoch. Mnohé zo záchvatov sú

krátkodobé a liečbu nevyžadujú. Počas dlhšieho záchvatu slabosti podávame uhľovodíky, chronická liečba spočíva v podávaní acetazolamidu, tiazidových diuretik alebo mexiletínu, ak je dostupný. Zo systémových opatrení sa odporúča častý príjem potravy bohatej na cukry a chudobnej na draslík, vylúčenie fyzickej námahy a chladu. Pomôže tiež včasné ranné vstávanie s výdatnými raňajkami.

Normokaliemická periodická paralýza (normokaliemický variant hyperkaliemickej periodickej paralýzy)

Táto klinická jednotka bola historicky prvýkrát popísaná Tylerom a kol. v roku 1951 (12) v rodine s 33 príslušníkmi, ktorí mali ataky slabosti veľmi podobné hypokaliemickej periodickej paralýze. Podobné príznaky začínajúce okolo 10-teho roku života opisovali i iní autori vo viacerých nimi sledovaných rodinách, kde sa potvrdila autozomálne dominantná dedičnosť. V niektorých rodinách ataky trvali dlhšie (až týždeň), niektorí pacienti udávali i poruchy citlivosti. Spoločným znakom všetkých

pacientov bola normálna hladina kálie v sére počas záchvatu. S pribúdajúcimi poznatkami o periodických paralýzách sa väčšina autorov v súčasnosti domnieva, že samostatná normokaliemická periodická paralýza neexistuje. Ide pravdepodobne o variantu hyperkaliemickej obrny (9).

Záver

Periodické paralýzy patria medzi veľmi zaujímavé klinické jednotky, ktoré pre ich zriedkavý výskyt môžu spôsobiť diferenciálno-diagnostický problém pri objasňovaní pôvodu epizód svalovej slabosti. Nové vedomosti o ich patofyziológii väčšinu z nich umožňujú zaradiť do skupiny takzvaných „kanálopatií“, charakterizovaných poruchou funkcie iónových kanálov spôsobenou genetickým defektom v tvorbe štruktúrnych proteínov. Je predpoklad, že prehĺbenie vedomostí o mechanizme vzniku svalovej slabosti bude viesť k možnosti cieľene terapeuticky ovplyvniť klinické symptómy ochorenia. U familiárnych foriem definitívne riešenie prinesie až možnosť cieleného zásahu v mieste genetického poškodenia.

Literatúra

1. Ambler Z. Poruchy iónových kanálov. Čes. a slov. Neurol. Neurochir. 2000; 63/69: 203–208.
2. Bednařík J. Poruchy svalové dráždivosti. In: Bednařík J, et al. Nemoci kosterního svalstva. Triton Praha, 2001: 198–226.
3. Brancati F, Valente FM, Davies NP, et al. Severe infantile hyperkalemic periodic paralysis and paramyotonia congenita: broadening the clinical spectrum associated with the T704M mutation in SCN4A. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1339–1341.
4. Buruma GJS, Schipperheyn JJ. Periodic paralysis. In: Vinken PJ, Bruyn GW. Handbook of clinical neurology. Elsevier Amsterdam, 1979; Vol 41: 147–174.
5. Céé J. Thyrotoxic periodic paralysis. Čes. a slov. Neurol. Neurochir. 2004; 67/100: 49–51.
6. Donaldson MR, Yoon G, Fu YH, Ptacek LJ. Andersen Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy and genetic heterogeneity. Ann Med 2004; Suppl 1: 92–97.
7. Hsieh CH, Kuo SW, Pei D, Hung YJ, Chyi_Fan S, Wu LI, He CT, Yang TC, Lian WC, Chien-Hsing L. Thyrotoxic periodic paralysis: an overview. Ann Saudi Med 2004; 24: 418–422.
8. Pouget J, Philip N, Fauguere G, Pellissier JF. Andersen syndrome – a particular form of paralysis with cardiac dysrhythmia. Rev Neurol (Paris) 2004; 160: S38–42.
9. Ptacek L. The familial periodic paralyses and nondystrophic myotonias. Am J Med 1998; 105: 58–70.
10. Ryan MM, Taylor P, Donald JA, et al. A novel syndrome of episodic muscle weakness maps to xp 22.3. Am J Hum Genet 1999; 65: 1104–1113.
11. Tassone H, Moulin A, Henderson SO. The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. J Emerg Med 2004; 26: 157–161.
12. Tyler FH, Stephens FD, Perkoff GT. Clinical manifestations and inheritance of a type of periodic paralysis without hypokalaemia. J Clin Invest 1951; 30: 492–502.
13. www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mtime/mepisodic.html