

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
تاسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۷ (۱۳۸۲)، صفحه ۱۶

## مطالعه مشخصات جنسی و سنی فلج دوره ای با کاهش پتاسیم و تغییرات سرم Creatine Kinase

دکتر رضا خندقی<sup>۱</sup> دکتر محمد مهدی حسینیان<sup>۲</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** هدف اصلی در این مطالعه بررسی تعیین نسبت جنسی و سنی در بیماران مبتلا به فلج دوره ای با کاهش پتاسیم (Hokpp) است. این انگیزه از تجارب سالهای متعددی ناشی می شود که به نظر می رسد اختلاف فاحشی از این نظر با منابع معتبر نورولوژی وجود داشته باشد. لذا تصمیم گرفته شد ضمن بررسی درگیری جنسی و سنی در بیماران مورد مطالعه، در این میان علایم بالینی و تعیین علل آن و همچنین سطح سرمی کراتین کیناز نیز مورد ارزیابی قرار گیرد.

**روش پروسی:** این بررسی به طور توصیفی انجام گرفته است. ۴۰ نفر بیمار که با تشخیص Hokpp در بخش اعصاب و ICU اعصاب بیمارستان امام خمینی در سالهای ۷۹-۷۷ بستری شده بودند و تشخیص بیماری آنها با معاینات بالینی و یافته های آزمایشگاهی تأیید شده بود، وارد این مطالعه شدند.

**یافته ها:** از ۴۰ بیمار مورد مطالعه ۹۷/۵ درصد مذکر و شایعترین گروه سنی (۸۰٪) دهه های ۳ و ۴ بوده است. از نظر علل ۳۱ نفر (۷۷/۵٪) اولیه و در ۹ نفر (۲۲/۵٪) ثانویه بود. از علل ثانویه، ۸ نفر (۲۰٪) از بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی و یک نفر (۲/۵٪) مبتلا به Renal tubuar acidosis نوع یک بود. از نظر تظاهرات بالینی ۳۲ نفر (۸۰٪) ضعف هر ۴ اندام داشته و سندرم نادر dropped head syndrome در ۴ مورد (۱۰٪) مشاهده گردید. Creatine Kinase (CK) سرم که در ۲۷ نفر از بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت، در ۱۴ نفر (۵۲/۵٪) بالا بود.

**نتیجه گیری:** نسبت درگیری جنس مذکر در موارد اولیه و ثانویه و همچنین سن بیماری و مقدار سطح سرمی CK در بیماران مورد مطالعه بالا می باشد.

**کلید واژه ها:** فلج حاد، هیپوکالمی، کراتین کیناز

۱- دانشیار گروه اعصاب بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط

۲- رزیدنت گروه اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## مقدمه

در سال ۱۹۳۷ سطوح پایین پتاسیم سرم در حین بروز حملات، ضعف عضلانی و برطرف شدن این حملات بادریافت پتاسیم در Hokpp نشان داده شده است (۱).

این بیماری به دو فرم اولیه (فامیلیال) و ثانویه (اسپورادیک) دیده می شود. در فرم فامیلیال الگوی ارثی اوتوزوم غالب با پنترانس (نفوذ پذیری) کامل در مردان و ۵۰ درصدی در زنان همراه است (۲). این بیماری در جنس مذکر ۴-۲ برابر جنس مونث بوده و شایعترین زمان شیوع سنی دهه ۲-۱ است (۳، ۱). عامل ژنی بر روی کروموزوم  $1q31-q32$  قرار داشته و اختلال در کانالهای کلسیمی عضلات مخطط است (۳). Hokpp بر اثر موتاسیون ژن (Scn4A) و اختلال در کانالهای سدیمی عضلات مخطط نیز دیده شده است (۲، ۱). حملات بیماری معمولاً بعد از یک روز فعالیت شدید جسمانی و یا مصرف غذاهای کربوهیدرات دار در نیمه های شب یا صبح به شکل فلج شل از اندامهای تحتانی شروع شده و بعد به ترتیب اندامهای فوقانی و تنه را درگیر می نماید.

الگوی ضعف با درگیری نواحی پروگزیمال بیش از دیستال و اندامها قبل از تنه بوده و بهبود ضعف در عرض ۷۲-۲۴ ساعت از عضلاتی که بعد از همه درگیر شده اند، شروع می شود. عضلات جمجمه (چشمی - صورتی - حلق - حنجره و زبان) و تنفسی کمتر درگیر شده و بندرت مرگ بر اثر فلج تنفسی رخ می دهد (۱). حملات با گذشت سالها کاهش یافته و ممکن است بعد از ۵۰-۴۰ سالگی متوقف شود (۳). در حین حملات پتاسیم سرم زیر ۳ میلی اکی والان در لیتر بوده و در فواصل حملات مقدار پتاسیم سرم طبیعی است (۳، ۴). در موارد ثانویه که پتاسیم سرم به طور دائم پایین است و یا در موارد حاد که مقدار پتاسیم سرم به زیر ۲ میلی اکی والان در لیتر می رسد، تخریب عضلانی و افزایش Creatine Kinase و میوگلوبین اوری مشاهده می شود (۴). فرم ثانویه Hokpp به عللی چون هیپرتیروئیدسم، آلدوسترونیزم، نارساییهای مزمن کلیه، مسمومیت با باریوم، کمبود دریافت پتاسیم و یا دفع بیش از حد پتاسیم در زمینه مصرف دیورتیکها و یا ملینها و در سندرم Andersen دیده می شود (۵، ۱). Hokpp ثانویه بر هیپرتیروئیدی در مردان جوان آسیایی شایع است (۳، ۱). در این موارد با درمان هیپرتیروئیدی حملات متوقف می شود. همچنین آستانوزولامید و پروپرانولول در پیشگیری حملات موثر است.

مشخصه آسیب شناسی Hokpp واکتولیزاسیون در فیبرهای

عضلانی می باشد که فیبرهای عضلانی نوع یک و دو را دربر می گیرد واکتولیزاسیون فیبرهای عضلانی در موقع حمله نشانگر اختلال غشای سلولی و یا تخریب فیبرهای عضلانی است (۶).

## مواد و روش تحقیق

شیوه بررسی به صورت توصیفی می باشد. در این مطالعه بیمارانی که در مدت دو سال از تاریخ ۷۷/۷/۱ لغایت ۷۹/۷/۱ در بخش اعصاب یا ICU اعصاب مرکز پزشکی امام خمینی تبریز بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد بیماران ۴۰ نفر بودند. تشخیص بیماری بر اساس معیارهای بالینی مراجع معتبر نورولوژی (۷، ۳، ۱) با رد سایر تشخیصهای افتراقی و سپس با تایید تشخیص بالینی با آزمایش سطح پتاسیم سرم و تغییرات EKG بود. هدف اصلی از این بررسی تعیین نسبت جنسی و سنی بیماران بود و این انگیزه ناشی از تجربیات سالیانه بود که به نظر می رسید درگیری این بیماری از نظر جنسی و سنی در جامعه ما با سایرکشورها و منابع معتبر متفاوت باشد. در این میان ارزیابی علایم بالینی و تعیین علل اولیه و ثانویه و تعیین مقدار CK سرم نیزمورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

## یافته ها

جنس: از ۴۰ بیمار تعداد ۳۹ نفر (۹۷/۵٪) مذکر و یک نفر (۲/۵٪) مونث بود.

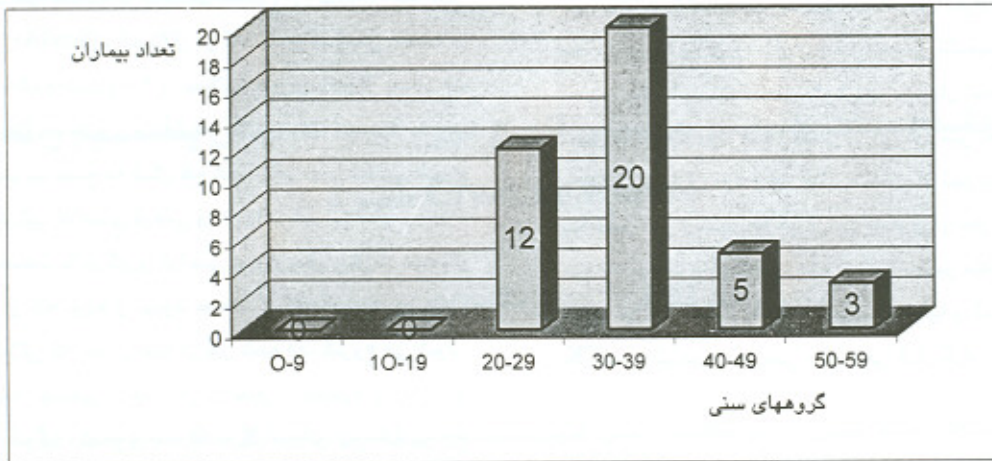
سن: محدوده سنی در نمودار ۱ آورده شده است. در این نمودار اوج سنی به ترتیب دهه چهارم با ۲۰ نفر (۵۰٪) و دهه سوم با ۱۲ نفر (۳۰٪) بود که مجموعاً ۸۰٪ بیماران را شامل می شود.

تظاهرات بالینی: انواع علایم بالینی در جدول ۱ آورده شده است. ضعف هر چهار اندام در ۳۲ نفر (۸۰٪) بیماران شایعترین الگوی ضعف بود. الگوی نادر و جالب ضعف عضلات گردن که به شکل افتادگی سر بر روی سینه است، dropped head syndrome در ۴ نفر (۱۰٪) بیماران وجود داشت. فلج عضلات جمجمه به شکل درگیری حلق و حنجره در ۲ نفر (۵٪) و درد ناحیه ران در یک نفر مشاهده شد.

عوامل بروز دهنده: ۷ نفر (۱۷/۵٪) مصرف شیرینیجات و ۱۴ نفر (۳۵٪) استفاده از کورتیکو استروئید و یک نفر تزریق دیگلوفاک داشته است.

سطح پتاسیم سرم : در ۲۹ نفر (۷۲/۵٪) سطح پتاسیم سرم ،  
 ۱-۲/۹ میلی اکسیدان در لیتر و در یک نفر سطح پتاسیم سرم زیر  
 یک میلی اکسیدان در لیتر بود که منجر به تاکی کاردی بطنی  
 گردید که با عملیات احیا برگشت داده شد . در ۱۰ نفر (۲۵٪) سطح  
 پتاسیم سرم ۳-۳/۴ میلی اکسیدان در لیتر بوده است (نمودار ۲).  
**CK سرم :** در ۲۷ نفر سطح CK سرم بررسی گردید ، کمترین  
 میزان CK در ۱۳ نفر، کمتر از ۲۰۰ و بالاترین میزان آن در ۲ نفر،  
 ۲۰۰۰-۳۰۰۰ بود (جدول ۲) .

سابقه حملات قبلی : در ۱۹ نفر (۴۷/۵٪) سابقه حملات قبلی  
 وجود داشته که از ۲-۸ بار متغیر بوده است ، فاصله حملات از  
 دوبار در ماه تا یک بار در ۲۰ ماه متفاوت بوده است .  
**علل ایجاد کننده :** در ۳۱ نفر (۷۷/۵٪) اولیه و در ۹ نفر (۲۲/۵٪)  
 ثانویه بود. از علل ثانویه ، ۸ نفر (۲۰٪) از بیماران مبتلا به  
 هیپرتیروئیدی و یک نفر (۲/۵٪) مبتلا به Renal tubuar acidosis  
 نوع یک بود .  
**سابقه فامیلی :** در موارد ایدیوپاتیک در ۸ نفر (۲۵/۸٪) حملات مشابه  
 در سایر افراد خانواده وجود داشته که همگی این افراد مذکر بودند .



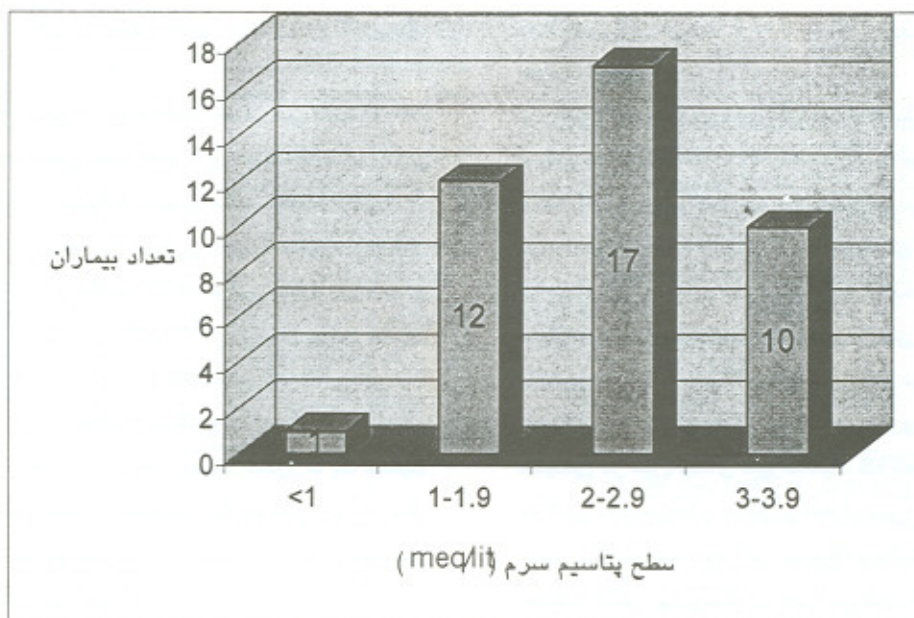
نمودار ۱، توزیع فراوانی گروههای سنی در بیماران مورد مطالعه Hokpp

جدول ۱، شیوع علایم بالینی در بیماران مورد مطالعه به \* Hokpp

درصد	تعداد	علایم بالینی
۸۰	۲۲	ضعف هر چهار اندام
۱۲/۵	۵	ضعف اندامهای تحتانی
۱۰	۴	سندرم سر افتاده (**Dropped head syndrome)
۵	۲	اختلال بلع و دیزارتری
۵	۲	ضعف اندامهای فوقانی
۲/۵	۱	ضعف یک اندام تحتانی
۲/۵	۱	درد عضلانی

**Hypokalemic Periodic Paralysis \***

\*\* در هر ۴ مورد این سندرم و اختلال بلع و دیزارتری همراه با ضعف هر ۴ اندام بود .



نمودار ۲. میزان سطح پتاسیم سرم در بیماران مورد مطالعه Hokpp (meq/lit)

جدول ۲. مقادیر کراتین کیناز سرم در ۲۷ بیمار مبتلا به Hokpp\* که CK

سطح CK در سرم	تعداد	درصد
کمتر از ۲۰۰	۱۳	۴۷/۵
۲۰۰-۵۰۰	۳	۱۱
۵۰۰-۱۰۰۰	۵	۱۸/۵
۱۰۰۰-۲۰۰۰	۴	۱۵
۲۰۰۰-۳۰۰۰	۲	۸

\* فلج دوره ای با کاهش پتاسیم.

## بحث

از ۴۰ بیمار مورد مطالعه Hokpp ۳۱ نفر از نوع اولیه و ۹ نفر از نوع ثانویه بودند. از نظر شیوع جنسی در نوع اولیه ۱۰۰٪ بیماران مذکر بودند. در منابع معتبر نورولوژی از جمله کتاب آدامز (۱) و مریت (۲) و همچنین در بررسی انجام گرفته توسط Mochkhas و همکاران (۶) و Swash (۹) به استثنای ۴-۲ برابر افراد مذکر نسبت به مونث اشاره شده است که با نتایج مطالعه ما همخوانی ندارد. در دو بررسی که در طی سالهای ۱۳۷۲-۱۳۶۳ بر روی ۳۵ بیمار (۷) و در سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۳ بر روی ۵۰ بیمار (۸) در این مرکز انجام گرفته است، درگیری افراد مذکر در این دو بررسی به ترتیب ۹۴/۲۸٪ و ۹۸٪ بوده است که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. از ۸ نفر Hokpp ثانویه بر هیپرتیروئیدی، ۱۰۰٪ موارد مذکر بوده اند. Walton (۱۰)، Ober (۱۱) و Engel و

Armstrong (۱۲) و همچنین منابع مختلف دیگری (۱، ۳، ۹) به شیوع Hokpp ثانویه بر هیپرتیروئیدی در مردان آسیایی اشاره کرده اند. بررسی انجام یافته در چین نشان می دهد که شیوع Hokpp در مردان مبتلا به هیپرتیروئیدی ۱۳٪ و در زنان ۱۷/۱٪ بوده و در بررسی ژاپن این میزان به ترتیب ۸/۹٪ در مردان و ۴/۰٪ در زنان بوده است (۱). در بررسی ۲۲ ساله آقای Ober در میوکلینیک آمریکا در سالهای ۱۹۸۶-۱۹۶۶ شیوع Hokpp در بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی (۲/۱ - ۰/۱٪) حدود یک دهم آسیاییها بوده است (۱۱). علی رغم اینکه در مورد شیوع Hokpp در بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی در ایران آمار دقیقی وجود ندارد، لیکن درگیری ۱۰۰٪ افراد مذکر در مطالعه کنونی

موتاسیون ژنی مربوط بوده است که امروزه تاکید فراوان بر این جهش ژنی می شود (۶۲).

در ۲۷ بیمار، بررسی CK سرم انجام گرفته که در ۵۲/۵٪ موارد ما بین ۲۰۰۰-۳۰۰۰ واحد در لیتر بوده است. در Hokpp اولیه که تخریب پراکنده فیبرهای عضلانی دیده میشود، CK سرم در بعضی موارد طبیعی و در مواردی حتی در مراحل بدون فلج و یا در افراد آسمپتوپاتیک بالا گزارش شده است (۹). همچنین در مواردی که پتاسیم سرم به طور دائمی پایین بوده و یا سطح پتاسیم سرم به زیر ۲ میلی اکی والان در لیتر می رسد نکرز عضلانی و افزایش CK و میوگلوبین اوری دیده می شود (۴،۳). همچنین در میوپاتیهای هیپوکالمیک که معمولاً به دنبال مصرف طولانی مدت مدرها و یا الکل، و آمفوتریسین B ظاهر می شود CK سرم بالا خواهد بود. در این نوع میوپاتیها علی رغم سیر مزمن حملات فلجی، پریودیک نیز دیده می شود (۱). فلذا احتمال وجود علل فوق عامل افزایش CK سرم در بیماران بوده است. اشکال این بررسی عدم انجام EMG در این موارد و عدم تکرار آزمایش پتاسیم سرم و همچنین CK سرم بعد از بهبود حملات بوده است.

### نتیجه گیری

در این مطالعه درگیری جنس مذکر نسبت به جنس مونث در مقایسه با سایر منابع نسبت خیلی بالایی را نشان می دهد. همچنین شیوع درگیری سنی نیز با مقایسه بررسیهای سایر کشورها سنین بالاتری را نشان می دهد. با توجه به اینکه این مرکز تنها محل ارجاع بیماران با Hokpp است، نتایج این مطالعه و دو بررسی که در این مرکز انجام گرفته است (۷۸) نشانگر شیوع بالای درگیری جنس مذکر و از نظر سنی دهه های ۴، ۳ در این منطقه است.

نشانگر همسویی شیوع درگیری جنسی در مقایسه با کشورهای آسیایی است (۱، ۲، ۳، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲).

از نظر شیوع سنی نتایج مطالعه نشان می دهد که ۸۰٪ بیماران در محدوده سنی دهه های ۴ و ۳ بوده اند. بررسی Bulman و همکاران در اوتاوا (۲) و سایر منابع معتبر (۱، ۴، ۶، ۹، ۱۰، ۱۱) شایعترین سن شروع بیماری را دهه های ۲-۱ ذکر نموده اند، که با نتایج مطالعه ما همخوانی ندارد. بررسیهای سالهای ۱۳۷۳-۱۳۶۳ (۱۳) و ۱۳۷۵-۱۳۷۳ (۸) این مرکز نشان می دهد که ۸۰-۷۸٪ بیماران مورد مطالعه در دهه های سنی ۴، ۳، ۲ بوده اند. نتایج این دو مطالعه با نتایج مطالعه کتونی همخوانی دارد. با توجه به اینکه ترکیب سنی جمعیت کشور ما یک جمعیت جوان است، تقریباً نیمی از جمعیت را گروه سنی زیر ۱۵ سال تشکیل می دهد؛ توزیع سنی در دهه های ۴ و ۳ در این بررسی معنی و ارزش بیشتری پیدا می کند.

از نظر تظاهرات بالینی ۸۰٪ بیماران ضعف هر ۴ اندام داشته و الگوی نادر ضعف عضلات اکستنسور گردن Dropped head syndrome در ۱۰٪ بیماران وجود داشت. این سندرم که در بیماریهایی چون میاستنی گراو و پلی میوزیت دیده می شود، در هیچ یک از منابع معتبر که در مورد Hokpp بحث می کنند به این سندرم اشاره نشده است.

از نظر علل ۷۷/۵٪ فرم اولیه (فامیلیال) و ۲۰٪ ثانویه بر هیپرتیروئیدی و ۲/۵٪ مبتلا به Renal tubular acidosis بوده اند. از نظر سابقه فامیلی در ۲۵/۸٪ موارد سابقه فامیلی در یکی از افراد فامیل درجه یک وجود داشته است. در کتاب نورولوژی Baker علی رغم بررسی ۷-۲ نسل گذشته بیماران، در ۲۰٪ موارد سابقه فامیلی وجود نداشته است (۱۴). علت کمی سابقه فامیلی در بیماران مورد بررسی شاید به عللی چون عدم بررسی عمیق و دقیق در نسلهای حال و گذشته بیمار و یا حملات گذرا و محدود که اطرافیان بیمار ارزشی به آن قائل نبوده اند و یا بر اثر

### References:

1. Adams RD, Victor M and Ropper AH. Principles of Neurology 6<sup>th</sup> ed, New York: McGraw Hill 1997; P: 1393-1485
2. Bulman DE, Scoggan KA, Vanqene MD, Nicolle MW, Nahn AF, Tollar LL et al. A novel sodium channel mutation in a family with hypokalemic periodic paralysis. Neurology 1999; 53: 1932-1936
3. Rowland L P. Merritt's Textbook of Neurology, 10<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Williams and Wilkins 2000; P: 749-855
4. Aminoff M J. Neurology and General Medicine, 2nd ed., New York, Churchill Livingstone 1995; P: 328-338

5. Sansone V, Griggs RC, Meola G, Ptacek LJ, Barohn R, Lannaccone S, et al . Anderson's syndrome: A distinct periodic paralysis Ann Neurol 1997; 42: 305-312
6. Machkas H, Ashizawa T, Ptocek L. Familial periodic paralysis. Current Neurology 1996; 16: 65-74
7. Swash M, Oxbury J. Clinical Neurology, 1st ed., London, Churchill Livingstone 1991;P:1307-1310
۸. قائم مقامی م: بررسی بیماران با فلج دوره ای بستری در مرکز پزشکی امام خمینی (ره) تبریز طی سالهای ۱۳۶۳-۱۳۷۳ پایاننامه شماره ۸۶/۱۲، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز سال تحصیلی ۷۳-۱۳۷۲، ۵۰-۲۸.
۹. صدرالدینی ع : بررسی ۵۰ مورد پارالیزی پرئودیک هیپوکالمیک از نظر نوع و شیوع سنی و علائم بالینی و برگشت علائم بیماری از نظر زمان با درمان در سه سال گذشته ۱۳۷۵-۱۳۷۳ در بخش اعصاب مرکز پزشکی امام خمینی (ره) ، پایاننامه شماره ۱-۱۷۷/آ ، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز سال تحصیلی ۷۴-۱۳۷۵ و ۳۱-۴۳.
10. Walton J, Karpati G, Jones DH. Disorders of voluntary muscle, 6<sup>th</sup> ed., London, Churchill Livingstone 1994; P: 649-650
11. Patrick Ober K. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States : Report of 7 cases and review of the literature Medicine 1992; 71(3) : 109-118
12. Engel AG , Armstrong CF. Mycology: Basic and Clinical, 2nd ed., NewYork, McGrow Hill 1994; P:1308-1310
13. Lovecchio F, Jacobson SH. Approach to generalized weakness and peripheral neuromuscular disease: Emergency Medicine. Clin North Am 1997; P :605- 622
14. Baker AB, Baker LH. Clinical Neurology, Revised ed., Philadelphia, Harper and Row, Publishers 1984; P: 22-25