

PARALISIA PERIÓDICA

ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE 14 PACIENTES

CÉLIA HARUMI TENGAN*, ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA*, MARIA DA PENHA ANANIAS MORITA*, BEATRIZ HITOMI KIYOMOTO*, BENY SCHMIDT**, ALBERTO ALAIN GABBAI*

RESUMO - A paralisia periódica é entidade caracterizada por crises de fraqueza muscular relacionadas com alterações do nível sérico de potássio. A biópsia muscular pode mostrar alterações específicas ou inespecíficas. Nosso estudo tem como objetivo a análise de 17 biópsias musculares de 14 pacientes com paralisia periódica (14 hipocalêmica, 2 hipercalêmica). Todas as biópsias mostraram alguma alteração histopatológica. Quatorze biópsias apresentavam vacúolos, que se caracterizavam por serem únicos, de localização periférica, de aparecimento frequente e preferentemente em fibras do tipo I. Os vacúolos eram mais visualizados naqueles pacientes com longa evolução e sem relação com a frequência de crises. Os agregados tubulares foram encontrados em 10 biópsias principalmente naqueles pacientes com crises frequentes e doença de longa evolução. Em 3 pacientes foram realizadas 2 biópsias, notando-se piora das alterações em 2. Um paciente evoluiu com quadro clínico de miopatia permanente, confirmado pela biópsia muscular. Alterações inespecíficas foram encontradas em graus variáveis em 15 biópsias. Nosso estudo mostra que os vacúolos e os agregados tubulares são achados frequentes na paralisia periódica, constituindo importante auxílio diagnóstico. Alterações miopáticas evidentes à biópsia sugerem o aparecimento de miopatia permanente, quadro decorrente de doença de longa evolução ou crises severas.

PALAVRAS-CHAVE: paralisia periódica, biópsia, músculo esquelético, histologia, vacúolos, agregados tubulares.

Periodic paralysis: anatomo-pathology of skeletal muscle of 14 patients

SUMMARY - Periodic paralysis is a rare disease, characterized by transient weakness associated with abnormal levels of serum potassium. Muscle biopsy may show a wide range of abnormalities, vacuoles being more specifically linked to the disease. We analysed 17 muscle biopsies from 14 patients with periodic paralysis (14 hypokalemic, 2 hyperkalemic). All of them showed at least one histological abnormality. Fourteen specimens showed vacuoles that were peripheral, single, frequent and preferentially found in type I fibers. Frequency or severity of attacks did not correlate with the presence of vacuoles but those were more easily found in patients with long term disease. Ten biopsies showed tubular aggregates, specially on the patients with frequent crises or long term disease. A second biopsy was done in three patients and in two we observed a worsening of the histopathologic picture. One patient manifested interictal weakness with evident myopathic changes on the muscle biopsy. Nonspecific changes were found in variable degrees in 15 biopsies. Our study shows that vacuoles and tubular aggregates are frequent changes in periodic paralysis and therefore helpful for the diagnosis. Important myopathic findings in the muscle biopsy suggest a permanent myopathy which probably develops after severe crises or long term disease.

KEY WORDS: periodic paralysis, biopsy, skeletal muscle, vacuoles, tubular aggregates.

A paralisia periódica (PP) é entidade rara que se caracteriza pela presença de crises de paralisia, geralmente autolimitadas e que estão relacionadas com alterações do nível sérico de

Disciplina de Neurologia (*) e Departamento de Anatomia Patológica (**), Escola Paulista de Medicina.
Aceite: 21-setembro-1993.

Dra. Célia Harumi Tengan - Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina - Rua Botucatu 762 - 04023-900 São Paulo SP - Brasil.

potássio. É classificada em hipocalêmica, hipercalêmica e normocalêmica. Podem ser primárias ou secundárias, sendo mais frequente a forma primária familiar. O diagnóstico baseia-se nas características clínicas específicas desta entidade, como a presença de fatores que provocam a crise e o nível sérico de potássio durante a crise de paralisia. A biópsia muscular tem sido utilizada como exame auxiliar no diagnóstico da doença. A alteração anátomo-patológica mais característica é a presença de lesões vacuolares intrascarpoplasmáticas^{10,34}. Poucos são os estudos desta entidade em nosso meio²¹. Neste estudo são descritas as alterações encontradas em 17 biópsias musculares de 14 pacientes com diagnóstico de PP.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 20 pacientes com PP que procuraram o serviço de Doenças Neuromusculares da Escola Paulista de Medicina no período de 1983 a 1992. O diagnóstico se baseou na análise das características clínicas da crise de paralisia, nível sérico de potássio durante a crise de fraqueza muscular, além de outros exames para a investigação etiológica da doença¹².

Quatorze pacientes foram submetidos à biópsia muscular. Em 3 pacientes foram realizadas 2 biópsias para melhor esclarecimento da doença. Assim, foi obtido um total de 17 biópsias.

As biópsias foram realizadas no músculo deltóide³⁰ e foram submetidas a técnicas de coloração e histoquímica^{10,35}. A análise microscópica das lâminas consistiu na procura de alterações específicas da doença, como vacúolos e agregados tubulares, além das alterações inespecíficas: atrofia, necrose, fibrose, hipertrofia, fibras hialinas, segmentação, processo inflamatório, proliferação mitocondrial, preservação do mosaico e centralização nuclear. Os vacúolos foram classificados segundo vários itens: localização na fibra muscular (central ou periférico), quantidade na fibra muscular (único ou múltiplo), conteúdo, tipo de fibra acometida (I ou II), tamanho (grande, $>5\mu$; pequeno, $<5\mu$), septação, comunicação com o espaço extracelular, quantidade (raros, frequentes ou abundantes). Também foi verificada a presença de agregados tubulares, verificando-se em qual tipo de fibra estavam presentes (I ou II).

Os achados anatomopatológicos foram relacionados a alguns dos aspectos clínicos, como frequência das crises e tempo de evolução da doença. A frequência das crises foi classificada em frequente (crises com intervalo ≤ 1 mês) e esporádica (crises com intervalo > 1 mês). Nos 3 pacientes que foram submetidos a 2 biópsias foi feita análise da evolução das alterações encontradas.

RESULTADOS

Da Tabela 1 consta a relação dos 14 pacientes biopsiados, idade de início da sintomatologia, tempo de evolução, tipo de PP e momento de realização da biópsia (crise ou intercrise).

Dos 14 pacientes que foram submetidos a biópsia muscular, 12 tinham a forma hipocalêmica (3 familiar, 4 esporádica, 4 tireotóxica, 1 secundária) e 2 a forma hipercalêmica (1 familiar e 1 esporádica). O único caso secundário tinha diagnóstico de hiperplasia das células justaglomerulares (síndrome de Bartter).

Todas as 17 biópsias apresentaram alguma alteração histopatológica. As principais estão descritas na Tabela 2.

Das 17 biópsias analisadas, 14 apresentavam vacúolos, 2 delas tendo sido obtidas no período intercrítico. Três biópsias não tinham vacúolos, somente 1 tendo sido colhida no período intercrítico. A presença de vacúolos foi frequente em 10 biópsias e rara em 4. A localização de cada vacúolo no interior da fibra foi classificada em periférica e central. Em 10 biópsias os vacúolos se apresentavam na periferia da fibra, em 2 eram centrais e em 2 nas duas localizações. Treze biópsias mostravam um único vacúolo por fibra (Figura 1) e somente em 1 os vacúolos eram múltiplos. O conteúdo do vacúolo era amorfo em 7, granular em 2 e em 5 os vacúolos eram vazios. Em 8 casos, os vacúolos predominavam nas fibras do tipo I, em 3 nas fibras do tipo II e em 3 afetavam os dois tipos de fibras igualmente. Somente em 1 biópsia os vacúolos foram considerados de tamanho pequeno ($< 5\mu$) e neste caso, eles eram múltiplos. Só observamos septação do vacúolo em 2 biópsias. Em 9 espécimes, o vacúolo apresentava comunicação com o espaço extracelular (Tabela 3).

Agregados tubulares foram observados em 10 biópsias e estavam presentes principalmente nas fibras do tipo I em 4, nas fibras do tipo II em 4, em 2 não havia predomínio quanto ao tipo de fibra acometida. Destas 10 biópsias somente 1 foi realizada no período intercrítico. Os agregados eram basofílicos na hematoxilina-eosina, localizando-se na periferia da fibra (Figura 2) e no tricrômio de Gomori apareciam com coloração fortemente avermelhada³³ (Figura 3). Foram caracterizados pela intensa atividade pela NADH-tr (nicotinamida desidrogenase tetrazolium redutase) e ausência de atividade pelo SDH (desidrogenase succínica) e ATPase (adenosina trifosfatase).

Tabela 1. Relação dos pacientes e suas iniciais, idade de início da sintomatologia, tempo de evolução, tipo de PP e momento de realização da biópsia.

Paciente	Iniciais	Idade de início (anos)	Tempo (anos)	Tipo	Momento
1	PRC	9	23	hipo primária esporádica	crise/crise
2	EMS	27	3	hipo secundária	crise
3	IS	8	15	hipo primária familiar	crise
4	RAG	8	8	hiper primária esporádica	crise/crise
5	MM	20	início	hipo primária esporádica	crise
6	MOS	24	2	hipo tireotóxica	intercrise
7	IM	19	1	hipo primária familiar	crise/intercrise
8	AEVS	22	início	hipo primária esporádica	crise
9	ARF	19	4	hipo tireotóxica	crise
10	PSO	23	início	hipo tireotóxica	intercrise
11	TRS	27	início	hipo primária esporádica	crise
12	RFN	40	4	hipo tireotóxica	crise
13	JKP	12	17	hiper primária familiar	crise
14	VCM	19	3	hipo primária familiar	crise

LEGENDA: hipo, hipocalêmica; hiper, hipercalêmica. Obs.: Os casos 1,4 e 7 foram submetidos a duas biópsias musculares.

Observamos atrofia de fibras musculares em 14 biópsias: 7 predominavam nas fibras do tipo I, em 2 nas fibras do tipo II e em 5 acometia igualmente os dois tipos de fibras. Focos de necrose foram observados em 4 biópsias. Observou-se também presença de discreta fibrose endomysial em 8 biópsias, hipertrofia em 11 e segmentação em 8. Só 1 biópsia apresentava centralização nuclear em grande quantidade (90% das fibras); 2 apresentavam centralização em 20%, 1 em 15%, 3 em 10% e o restante em 5% das fibras. Infiltrado inflamatório não foi observado. A distribuição dos tipos de fibras estava normal em todas as biópsias; não encontramos proliferação mitocondrial, acúmulo de glicogênio ou de lipídios em nosso material.

Tabela 2. Relação das alterações encontradas na biópsia muscular.

vacúolos	14
agregados tubulares	10
atrofia	14
necrose	4
fibrose	8
hipertrofia	11
centralização nuclear	1
segmentação	8

Na Tabela 4 mostra-se que o número de vacúolos nas biópsias não esteve correlacionado ao número de crises de paralisia. Dos 4 pacientes com raros vacúolos à biópsia, 2 apresentaram crises frequentes e 2 crises esporádicas. Dos 8 pacientes com vários vacúolos, 4 apresentavam crises frequentes e 4 esporádicas. Fibras atroficas foram comumente encontradas, porém raramente associadas a focos de necrose. Estes achados também não estiveram correlacionados à frequência de

Na Tabela 4 mostra-se que o número de vacúolos nas biópsias não esteve correlacionado ao número de crises de paralisia. Dos 4 pacientes com raros vacúolos à biópsia, 2 apresentaram crises frequentes e 2 crises esporádicas. Dos 8 pacientes com vários vacúolos, 4 apresentavam crises frequentes e 4 esporádicas. Fibras atroficas foram comumente encontradas, porém raramente associadas a focos de necrose. Estes achados também não estiveram correlacionados à frequência de

Tabela 3. Caracterização dos vacúolos intra-sarco-plasmáticos.

localização	periférico	10
	central	2
	ambos	2
quantidade	único	13
	múltiplo	1
conteúdo	vazio	5
	amorfo	7
	granular	2
tipo de fibra	I	8
	II	3
	ambos	3
tamanho	grande	13
	pequeno	1
quantidade	raros	4
	frequentes	10
septação	sim	2
	não	12
comunicação extracelular	sim	9
	não	5

crises de paralisia. Fibrose endomisial foi encontrada em 50% dos casos com crises frequentes e 35% dos casos com crises esporádicas. Segmentação e agregados tubulares foram encontrados em menor proporção nos casos com crises esporádicas. Os vacúolos foram um achado comum tanto nos casos de curta como nos de longa evolução. No entanto, dos 4 casos que tinham evolução de mais de 5 anos, 3 (75%) tinham vacúolos frequentes. O tempo da doença não influenciou no achado de fibras atroficas. Observamos fibrose em 50% dos casos de curta evolução e 25% nos de longa evolução. Segmentação e agregados tubulares apareceram em maior proporção nos casos com mais de 5 anos de evolução. No caso 1, a biópsia foi repetida porque na primeira amostra os vacúolos estavam ausentes, mesmo tendo sido realizada em vigência de crise e após 5 anos sem tratamento, o paciente evoluiu com piora das crises e suspeita de miopatia permanente. Com esta evolução houve aparecimento dos vacúolos, necrose, fibrose e segmentação que não estavam presentes à primeira biópsia (Tabela 5). Com o

tratamento houve melhora das crises e não havia fraqueza no período intercrítico. No caso 7 a biópsia foi repetida após tratamento com acetazolamida e evolução com melhora das crises. Notamos que não houve aparecimento de vacúolos e nem de necrose e fibrose. Outras alterações como atrofia e segmentação continuavam presentes. No caso 4 apesar da primeira biópsia revelar vacúolos, outra biópsia foi realizada devido à evolução posterior com fraqueza residual. Nesta biópsia, além dos vacúolos, houve aparecimento de necrose, fibrose e centralização nuclear em 90% das fibras, indicando padrão miopático. Os vacúolos observados nas 2 biópsias do caso 4 apresentavam as mesmas características: frequentes, grandes, de localização periférica, únicos na fibra, vazios e ocorrendo principalmente em fibras do tipo I. Após o tratamento observou-se melhora das crises, mas persistência de fraqueza muscular no período intercrítico.

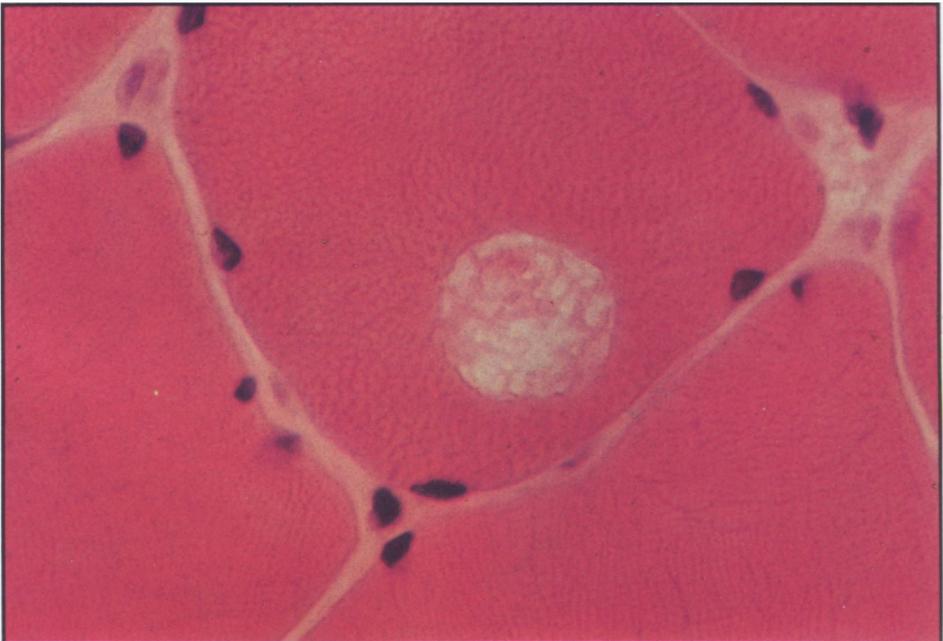


Figura 1. Vacúolo intrassarcoplasmático (H.E.; 500 X).

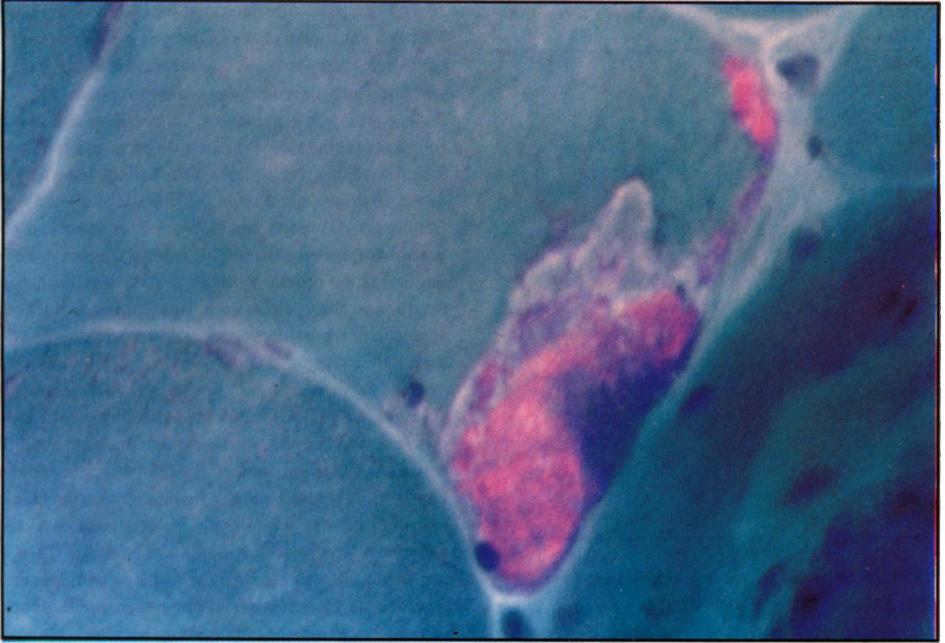


Figura 2. Agregados tubulares (H.E.; 500 X).

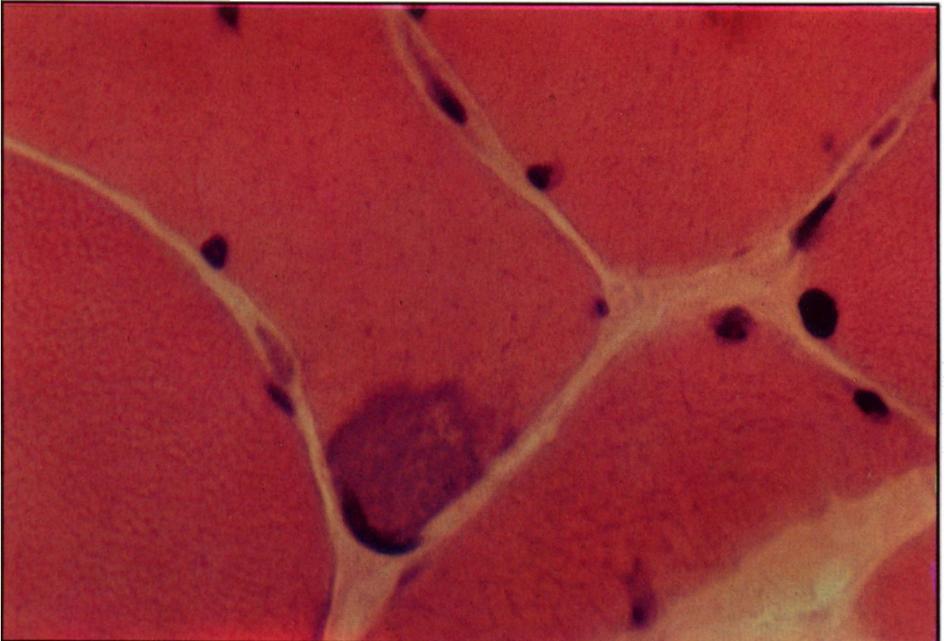


Figura 3. Agregados tubulares (Tricrômio de Gomori; 500 X).

Tabela 4. Alterações na biópsia muscular relacionadas com a frequência de crises e tempo de evolução da doença.

Alterações		Frequência				Tempo de evolução			
		Frequente (total=6)		Esporádico (total=8)		< 5a (total=10)		≥ 5a (total=4)	
		N	%	N	%	N	%	N	%
vacúolo	ausente	-	-	2	25	1	10	1	25
	raro	2	33	2	25	4	40	-	-
	frequente	4	67	4	50	5	50	3	75
atrofia		5	83	6	75	8	80	3	75
necrose		1	16	1	12	2	20	-	-
fibrose		3	50	3	35	5	50	1	25
centralização	≤ 5%	3	50	2	75	8	80	2	50
	5 a 20%	3	50	2	25	3	30	2	50
segmentação		3	50	2	25	3	30	2	50
agregado		4	66	3	35	3	30	4	100

Obs.: Nesta tabela foram excluídas as alterações das biópsias realizadas pela segunda vez.

COMENTÁRIOS

Os vacúolos intra-sarcoplasmáticos foram achado frequente em nosso material, encontrados em 14 das 17 biópsias estudadas. Apesar de existirem relatos de que a biópsia muscular pode ser normal mesmo quando colhida durante a crise de PP^{6,7}, vários estudos mostram vacúolos à biópsia, mesmo no período intercrítico^{2,5,23,24}. Na maioria dos estudos é analisado número reduzido de biópsias, o que torna difícil a determinação da frequência de aparecimento de vacúolos nestes pacientes. Mas, no estudo de Buruma et al.⁵, foram analisadas 12 biópsias de pacientes de uma família com PP hipocalêmica, com o achado de vacúolos em 10, sugerindo que eles são de aparecimento frequente. A análise de biópsias colhidas no período de crise e intercrise de um mesmo paciente não mostra diferenças entre elas^{8,15,24}. Já Shy et al.³² sugerem que os vacúolos desaparecem ou diminuem de tamanho no período intercrítico, fato que ocorreu com o nosso caso⁸.

Tabela 5. Alterações encontradas nos pacientes que foram submetidos a duas biópsias, momento da biópsia e intervalo entre as duas biópsias.

Paciente	Momento	Intervalo	Vacúolo	Quant.	Atrofia	Necrose	Fibrose	Central.	Segment.	Agregado
1	crise	5 a	-	-	+	-	-	15%	-	-
	crise		+	frequente	+	+	+	20%	+	+
4	crise	1 a	+	frequente	+	-	-	5%	+	+
	crise		+	frequente	+	+	+	90%	+	+
8	crise	1 m	+	raros	+	+	+	5%	+	-
	inter		-	-	+	-	-	5%	+	+

Bradley² não encontrou correlação entre a gravidade clínica e as alterações histopatológicas, como pudemos observar com relação à freqüência de crises em nossos casos. No entanto, observamos que houve aparecimento de vacúolos frequentes nos pacientes que tinham longo tempo de evolução. Em sua maioria, os vacúolos encontrados em nosso material eram únicos, grandes, localizados na periferia da fibra e aparecendo tanto em fibras do tipo I como II, mas predominando nas fibras do tipo I. Essa preferência de acometimento de fibras do tipo I já foi relatada por Biczyskova et al.¹, mas em outros estudos já foi mostrada preferência por fibras tipo II²³, ou sem predomínio em determinado tipo de fibra⁵. Apesar de vários autores relatarem acúmulo de glicogênio nesses vacúolos^{3,5,23}, em nosso material este achado não se confirmou. A maioria dos relatos descreve vacúolos centrais¹⁸, que podem estar vazios ou preenchidos por material finamente granular PAS-positivo. Acredita-se que os vacúolos sejam decorrentes de dilatações do retículo sarcoplasmático que ocorrem durante a crise^{14,17}. Esta alteração, embora transitória, pode tornar-se permanente com o decorrer dos anos e justificar alterações histopatológicas mais persistentes e importantes⁶. Essa evolução pode ser clinicamente manifesta por miopatia permanente, que se caracteriza pela persistência de fraqueza muscular mesmo após o término da crise. Este fato ficou bem demonstrado em nosso caso 4 que, após 8 anos de evolução sem tratamento, apresentou quadro clínico sugestivo de miopatia permanente, confirmado pela segunda biópsia muscular, que mostrou centralização nuclear em 90% das fibras, focos de necrose e fibrose, que não estavam presentes à primeira biópsia.

Outro achado frequente foi a presença de agregados tubulares, encontrados em 10 biópsias (59%). Em nossos pacientes o aparecimento dos agregados tubulares foi influenciado pela freqüência das crises e tempo de evolução da doença. Estas estruturas foram visualizadas pela primeira vez na PP por Gruner¹⁶ em 1966, na forma hipercalêmica, e por Odor et al.²⁴ em 1967, na forma hipocalêmica. São estruturas de aparecimento raro, mas também pouco lembradas no diagnóstico anatomopatológico da PP, dando-se maior importância para os vacúolos. Os agregados podem estar associados a várias desordens musculares, como miopatia alcóolica, miopatia inflamatória, distrofia miotônica e síndromes miálgicas^{9,14,19,31}. Ainda é desconhecida a origem exata dessas estruturas. Acredita-se que sejam provenientes do retículo sarcoplasmático ou túbulos T. Estudo recente revela que existe uma associação dos agregados tubulares com "heat shock proteins" ou "proteínas do stress", que estariam presentes em níveis baixos em indivíduos normais e se elevariam em situações de stress. Estas proteínas teriam importância no transporte de proteínas através de membranas celulares. É possível que as "proteínas do stress", expressas em células musculares lesadas, possam levar à formação de agregados tubulares como resultado de mudanças na conformação da estrutura das proteínas constituintes do retículo sarcoplasmático e sistema de túbulos T, podendo desaparecer quando a microestrutura da célula é reparada²². Esta é uma hipótese provável, considerando-se que os vacúolos também são decorrentes de alterações morfológicas do retículo sarcoplasmático. Sabe-se que durante a crise de paralisia há aumento na condutância do canal de sódio levando a grande influxo de sódio e consequente despolarização da membrana, o que explicaria a inexcitabilidade da fibra muscular^{27,29}. Recentemente, o defeito gênico da PP hipercalêmica foi localizado no cromossomo 17q, que codifica para a subunidade α do canal de sódio^{13,20,26} e, posteriormente, várias mutações deste gene foram identificadas^{25,28}.

Encontramos, também em nosso material, alterações inespecíficas que já foram descritas em graus variáveis na PP^{25,34}. Das 17 biópsias analisadas, 15 mostraram essas alterações, fibras atroficas esparsas tendo sido achado frequente independente do tempo de evolução da doença, e pequenos focos de necrose foram achados raramente. Dos 3 casos rebiopsiados houve aparecimento de necrose, fibrose e centralização nuclear em 2, na segunda biópsia. Em um caso, esta piora não foi observada, provavelmente devido ao curto período entre as biópsias.

A biópsia muscular realizada em nossos 14 pacientes permitiu concluir que os vacúolos e os agregados tubulares foram alterações frequentes e constituíram importante auxílio para o diagnóstico da PP, já que nem sempre é possível ser o doente avaliado durante a crise de fraqueza muscular. Cumpre lembrar que a ausência de alterações não afasta o diagnóstico e que a biópsia muscular

não possibilita a diferenciação entre as várias formas de PP. Raramente a PP apresenta alterações miopáticas evidentes mas, quando presentes, sugerem a existência de miopatia permanente. Esta miopatia é considerada manifestação decorrente ou de crises muito severas ou da longa evolução da doença, o que levaria a aumento prolongado do influxo de sódio, induzindo a uma lesão mais duradoura das fibras musculares⁴.

REFERÊNCIAS

1. Biczyskova W, Fidzińska A, Jedrzejowska H. Light and electron microscopic study of the muscles in hypokalemic periodic paralysis. *Acta Neuropath (Berl)* 1969,12:329-338.
2. Bradley WG. Adynamia episodica hereditaria: clinical, pathological and electrophysiological studies in an affected family. *Brain* 1969, 92:345-378.
3. Bradley WG. Ultrastructural changes in adynamia episodica hereditaria and normokalaemic familial periodic paralysis. *Brain* 1969, 92: 379-390.
4. Bradley WG, Taylor R, Rice DR, Hausmanowa-Petruzewicz I, Adelman LS, Jenkison M, Jedrzejowska H, Drac H, Pendlebury WW. Progressive myopathy in hyperkalemic periodic paralysis. *Arch Neurol* 1990, 47:1013-1017.
5. Buruma OJS, Bots GTAM, Went LN. Familial hypokalemic periodic paralysis: 50 year follow-up of a large family. *Arch Neurol* 1985, 42:28-31.
6. Carson, MJ, Pearson CM. Familial hyperkalemic periodic paralysis with myotonic features. *J Pediat* 1964, 64: 853-865.
7. Cheah JS, Tock EPC, Kan SP. The light and electron microscopic changes in the skeletal muscles during paralysis in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 1975, 269:365-374.
8. Chesson AL, Schochet SS, Peters BH. Biphasic periodic paralysis. *Arch Neurol* 1979, 36:700-704.
9. Chui LA, Neustein H, Munsat TL. Tubular aggregates in subclinical alcoholic myopathy. *Neurology* 1975, 25:405-412.
10. Dubowitz V, Brooke MH. Muscle biopsy: a modern approach. London: Saunders, 1973.
11. Engel AG. Evolution and content of vacuoles in primary hypokalemic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 1970,45:774-814.
12. Engel AG. Periodic paralysis. In: Engel AG, Banker BO, Myology. New York: McGraw Hill, 1986, p.1843-1870.
13. Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP, Bruns G, Haines JL, Trofatter JA, Hanson MP, Rich J, McFarlane H, Yasek DM, Romano D, Gusella JF, Brown RH Jr. Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel gene. *Science* 1990, 250:1000-1002.
14. Gilchrist JM, Ambler M, Agatiello P. Steroid-responsive tubular aggregate myopathy. *Muscle & Nerve* 1991, 14:233-236.
15. Gordon AM, Green JR, Lagunoff D. Studies on a patient with hypokalemic familial periodic paralysis. *Am J Med* 1970, 48:185-195.
16. Gruner JE. Anomalies du réticulum sarcoplasmique et prolifération de tubules dans le muscle d'une paralysie périodique familiale. *C R Soc Biol (Paris)* 1966, 160:193-196.
17. Howes EL, Price HM, Pearson CM, Blumberg JM. Hypokalemic periodic paralysis electromicroscopic changes in the sarcoplasm. *Neurology* 1966, 16:242-256.
18. Ionasescu V, Schochet SS, Powers JM, Koob K, Conway TW. Hypokalemic periodic paralysis: low activity of sarcoplasmic reticulum and muscle ribosomes during induced attack. *J Neurol Sci.* 1974, 21:419-429.
19. Lazaro RP, Fenichel GM, Kilroy AW, Saito A, Fleicher S. Cramps, muscle pain and tubular aggregates. *Arch Neurol* 1980, 37:715-717.
20. Koch MC, Ricker K, Otto M, Grimm T, Hoffman EP, Rüdell R, Bender K, Zoll B, Harper PS, Lehmann-Horn F. Confirmation of linkage of hyperkalaemic periodic paralysis to chromosome 17. *J. Med. Genet.* 1991,28:583-586.
21. Marchiori P, Scaff M, Levy JA, Callegaro D, Assis JL. Paralisia periódica familiar: estudo de oito casos. *Arq. Neuropsiquiatr* 1980, 38:391-398.
22. Martin JE, Mather K, Swash M, Gray AB. Expression of heat shock protein epitopes in tubular aggregates. *Muscle Nerve* 1991, 14:219-225.
23. Meyers KR, Gilden OH, Rinaldi CF, Hansen JL. Periodic muscle weakness, normokalemia and tubular aggregates. *Neurology* 1972, 22:269-279.
24. Odor DL, Patel AN, Pearce LA. Familial hypokalemic periodic paralysis with permanent myopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 1967, 26:98-114.
25. Ptacek LJ, Gouw L, Kwiecinski H, McManis P, Endell JR, Barohn R, George AL, Barchi RL, Robertson M, Leppert F. Sodium channel mutations in paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Ann Neurol* 1993, 33:300-307.
26. Ptacek LJ, Tyler F, Trimmer JS, Agnew WS, Leppert M. Analysis in a large hyperkalemic periodic paralysis pedigree supports tight linkage to a sodium channel locus. *Am J Hum Genet* 1991, 49:378-382.
27. Ricker K, Camacho LM, Grafe P, Lehmann-Horn F, Rüdell R. Adynamia episodica hereditaria: what causes the weakness? *Muscle Nerve* 1989, 12:883-891.
28. Rojas CV, Wang J, Schwartz LS, Hoffman EP, Powell BR, Brown Jr RH. A met-to-val mutation in the skeletal muscle. Na channel α -subunit in hyperkalaemic periodic paralysis. *Nature* 1991, 354:387-389.

29. Rüdel R, Lehmann-Horn F, Ricker K, Küther G. Hypokalemic periodic paralysis in vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve* 1984, 7:110-120.
30. Schmidt B, Gabbai AA Oliveira ASB, Braga-Junior B, Castelo A Filho, Laredo-Filho J. A biópsia muscular:nova metodologia "a dança dos farabeufs". *Rev. Bras. Ortopedia* 1988,23:21-26.
31. Schotland D. Ultrastructural abnormalities in myotonic dystrophy including an unusual T-system alteration. *J Neuropath Exp Neurol* 1968, 27:109-110.
32. Shy GM, Wanko T, Rowley PT, Engel AG. Studies in familial periodic paralysis. *Exp Neurol* 1961, 3:53-121.
33. Tomé FMS. Periodic paralysis and electrolyte disorders. In: Mastaglia FL, Walton J. (eds) *Skeletal muscle pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1982, p.287-308.
34. Vroom FQ, Jarrell MA, Maren TH. Acetazolamide treatment of hypokalemic periodic paralysis probable mechanism of action. *Arch Neurol* 1975, 32:385-392.
35. Werneck LC. O valor da biópsia muscular em neurologia: análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. *Rev Bras Clin Terap* 1981, 10 (Ed. Especial):2-24.