

CASO CLÍNICO

ACTA MÉDICA PORTUGUESA 2005; 18: 399-402

PARALISIA PERIÓDICA TIREOTÓXICA

JOSÉ VALE, NUNO CANAS, ALBERTO LEAL, HELENA VILAR
Serviços de Neurologia e de Endocrinologia. Hospital de Egas Moniz. Lisboa.
Serviço de Neurologia do Hospital Fernando da Fonseca. Amadora.

RESUMO

A paralisia periódica tireotóxica (PPT) é caracterizada por episódios recorrentes de fraqueza muscular e hipocaliémia associados a hiperatividade tiroideia. Descrita maioritariamente em indivíduos de origem asiática, a PPT é, na população ocidental, uma manifestação rara de hipertiroidismo.

É descrito um caso típico de PPT num homem português de 33 anos, observado por tetraparésia aguda associada a hipokaliémia (K^+ 2.6 mEq/L). Na anamnese apurou-se a existência, desde há oito semanas, de vários episódios de paraparésia de intensidade variável; as crises ocorriam habitualmente durante a noite, eram precipitadas pelos esforços físicos intensos e resolviam espontaneamente em poucas horas. A presença de bócio, taquicardia e emagrecimento, conduziram-nos ao diagnóstico de Doença de Graves, confirmado laboratorialmente. A correção do hipertiroidismo, com metimazol e propranolol, levou a uma remissão completa das crises.

A PPT deve ser considerada no diagnóstico diferencial de quadros agudos de fraqueza muscular em adultos jovens. O restabelecimento do eutiroidismo constitui o aspecto essencial do tratamento evitando, definitivamente, os episódios de paralisia.

Palavras chave: Tireotoxicose, Hipocaliémia, doença de Graves, Paralisia periódica, Paralisia periódica tireotóxica.

SUMMARY

THYROTOXIC PERIODIC PARALYSIS: A CASE REPORT

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is characterized by recurrent episodes of muscle weakness and hypokalemia associated with thyroid hyperactivity. Reported predominantly among individuals of Asian descent, PPT is a rare manifestation of hyperthyroidism in western populations.

We describe a typical case of TPP in a 33-year-old portuguese male, who presented with acute tetraparesis associated with hypokalemia (K^+ 2.6 mEq/L). The patient had a 8-week history of several episodes of paraparesis of variable intensity; these attacks were usually nocturnal, preceded by strenuous exercise and resolved spontaneously after a few hours. The presence of tachycardia, weight loss, and goiter led to the diagnosis of Graves's disease. The correction of the hyperthyroid function with metimazol and propranolol prevented further episodes of muscle weakness.

Thyrotoxic periodic paralysis should be considered in the differential diagnosis of acute episodes of motor paralysis in young patients. The maintenance of a euthyroid status is an essential part of management as this prevents the paralytic episodes.

Key words: Thyrotoxicosis, Hypokalemia, Grave's disease, Periodic paralysis, Thyrotoxic periodic paralysis.

INTRODUÇÃO

Na população caucasóide, a paralisia periódica hipocaliémica (PPhipok) é, na maioria dos casos, uma doença hereditária, causada por mutações de canais iónicos da membrana muscular¹⁻⁵. A Paralisia periódica tireotóxica (PPT) constitui uma causa rara de PPhipok¹. Tipicamente, os doentes apresentam episódios recorrentes de fraqueza muscular associados a sinais clínicos de hipertiroidismo. Durante as crises é evidenciada hipocaliémia, fenómeno relacionado com uma mobilização transitória do potássio para o compartimento intracelular.

A PPT tem sido descrita maioritariamente em jovens adultos de origem asiática, ocorrendo em 1.8 e 1.9% dos doentes com tireotoxicose no Japão² e no sul da China³, respectivamente. Na população ocidental, a PPT é muito menos comum; a prevalência da PPT nos doentes norte-americanos não ultrapassa 0.1 a 0.2%⁴ e na Europa é considerada uma afecção muito rara⁵, não havendo registo de nenhum doente português. É assinalável, em todos os estudos, a clara predilecção da PPT pelo sexo masculino.

Os autores discutem os aspectos clínicos da PPT, a propósito de um caso no qual a manifestação reveladora de uma doença de Graves foi a ocorrência de vários episódios de para/tetraparésia flácida.

CASO CLÍNICO

Homem de 33 anos, caucasóide, observado no serviço de urgência por tetraparésia de instalação aguda. A fraqueza muscular foi notada na madrugada com incapacidade para mobilizar os membros inferiores, agravando-se nas duas horas seguintes, com plegia dos membros inferiores e aparecimento de fraqueza proximal dos membros superiores; na noite anterior notara sensação de rigidez muscular e mialgias nos membros inferiores, queixas que atribuíra a fadiga.

No exame clínico observou-se a existência de taquicardia (108 pp/m), pele quente e húmida, e bócio difuso com sopro audível à auscultação local. No exame neurológico salientava-se: tetraparésia flácida de predomínio proximal, simétrica, com maior envolvimento dos membros inferiores (grau 3-4/5 nos membros inferiores e grau 4+/5 nos membros superiores); hipotonia e hiporreflexia generalizadas. Os músculos eram indolores à palpação e não haviam alterações das sensibilidades, da coordenação nem dos pares cranianos.

Nos exames laboratoriais foi detectada hipocaliémia

2.6 mEq/L e moderada elevação da CK (1581 UI/L); o hemograma, glicemia, ureia, creatinina, TGO, TGP e fosfatase alcalina eram normais. O ECG mostrava taquicardia sinusal, depressão do segmento ST e achatamento das ondas T com um esboço de onda U.

Foi efectuada a correcção da hipocaliémia com Cloreto de Potássio ev (40 mEq de 6/6 h), verificando-se uma rápida melhoria da força muscular; seis horas após o início do tratamento, o potássio era normal (K^+ 3.9 mEq/L) e o doente apresentava apenas uma ligeira fraqueza proximal dos membros inferiores.

Na anamnese apurou-se que, nos últimos dois meses, tinham ocorrido vários episódios com características semelhantes, embora de menor gravidade. A fraqueza muscular instalava-se durante o repouso nocturno, manifestando-se ao despertar por paraparésia de intensidade e duração variáveis - na maior parte das vezes, ficava incapacitado para a marcha durante 30 min a 1 h, recuperando espontaneamente nas 2-3 horas seguintes. Estas queixas ocorriam nos dias em que, no exercício da sua profissão de ladrilhador, era obrigado a uma actividade física mais intensa ou após refeições hipercalóricas, fazendo-se anunciar por mialgias e rigidez dos membros inferiores.

Referia ainda, um ligeiro emagrecimento (3 a 4 Kg nos últimos seis meses) e instabilidade emocional.

Não fazia qualquer medicação regular e negava história familiar de paralisia periódica; uma das irmãs sofria de doença tiroideia.

Tendo-se admitido o diagnóstico de PPT, foi efectuado estudo da função tiroideia que revelou: T4 total 17.7 mg/dl (N - 4.5 a 12.5); T4 livre 3.13 ng/dl (N - 0.80 a 1.90); T3 total 3 ng/ml (N - 0.6 a 1.8); T3 livre 9 pg/ml (N - 2.0 a 4.2); TSH 0.002 mUI/ml (N - 0.4 a 4) e TrAb (Ac anti-receptor de TSH) de 16.2 U/ml (N <10). A ecografia tiroideia mostrou um aumento difuso e simétrico da glândula tiroideia, com dimensões cerca de duas vezes superior ao normal.

O estudo electrofisiológico (velocidades de condução nervosa e electromiograma) efectuado 72h após a crise, não revelou alterações significativas.

Tendo-se confirmado o diagnóstico de PPT associada a doença de Graves, foi iniciado tratamento com propranolol (60 mg/d) e metimazol (30 mg/d), restabelecendo-se o eutiroidismo após quatro semanas. Desde então, o doente tem-se mantido eutiroidado, não havendo registo de episódios de paralisia após 12 meses de evolução.

DISCUSSÃO

Na população caucasóide, a PPhipok é mais frequentemente causada por mutações de canais iónicos da membrana muscular – cálcio, sódio e potássio^{6,7}. Nestas formas, ditas primárias, a doença tem um carácter familiar, transmitindo-se de modo autossómico dominante. A PPhipok pode ainda ocorrer como manifestação secundária a alterações crónicas do metabolismo do Potássio (ex. hiperaldosteronismo, diuréticos), e raramente, ao hipertiroidismo (PPT)¹. No quadro I são comparadas as características da PPhipok familiar e da PPT.

Quadro I: Comparação entre a paralisia periódica tireotóxica e as formas familiares de Phipok^{1,5,6}

| | Paralisia periódica tireotóxica (PPT) | Paralisia periódica familiar |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Etnia | Asiáticos | caucasóides |
| transmissão | Esporádica | autossómica dominante |
| Sexo | m>>f (70:1) | m>f (3:1) |
| Idade | 20 – 40 anos | <16 anos (60%) |
| Manifestações clínicas | | |
| Hipertiroidismo | presente | ausente |
| Crises agudas | idênticas | |
| Potássio sérico | baixo | |
| Terapêutica | | |
| Acetazolamida | sem efeito | prevenção crises |
| Sais de Potássio | Abortamento das crises | |
| Propranolol | prevenção crises | sem efeito |
| Antitiroideos | t. definitivo | sem efeito |

Clinicamente, a PPT manifesta-se por episódios recorrentes de fraqueza muscular de intensidade variável, afectando predominantemente os músculos proximais dos membros inferiores; nas crises mais severas são envolvidos também os membros superiores. Embora existam raros relatos de alterações ventilatórias¹¹, na PPT os músculos oculares, bulbares e respiratórias são habitualmente poupados¹. Muitos doentes referem manifestações prodrómicas, algumas horas antes da instalação da parésia, caracterizadas como mialgias, câibras ou rigidez muscular.

A duração das crises pode variar entre 2 a 48h e a recuperação da força muscular segue geralmente um padrão inverso ao do modo de instalação.

O aparecimento da fraqueza muscular é habitualmente precipitada pela ingestão de hidratos de carbo-

no e pelo exercício físico intenso, sobretudo, se este for seguido por um período de repouso. Este facto determina que a grande maioria das crises ocorra de madrugada (entre as 6-8h), após o descanso nocturno¹⁰; curiosamente, alguns doentes conseguem abortar as crises se, quando aparecem os sintomas prodrómicos, mantiverem uma actividade física ligeira (ex. marcha)^{1,14}. São reconhecidos ainda outros precipitantes: exposição ao frio, infecções, traumatismos, menstruação e administração de corticóides ou insulina¹³. Tal como no caso descrito, os episódios de fraqueza muscular são muitas vezes a manifestação reveladora do hipertiroidismo. Apesar de em mais de 80% dos casos, poderem ser evidenciados outros sinais de hiperactividade tiroideia, estes são habitualmente discretos ou subclínicos¹⁰, facto a ser levado em conta na avaliação diagnóstica.

Caracteristicamente, a alteração bioquímica mais significativa durante as crises é a demonstração de hipocaliémia. A gravidade da hipocaliémia correlaciona-se, de um modo geral, com o grau de fraqueza muscular. Nos episódios mais graves, o potássio pode descer a 1.5 mEq/L, acarretando um risco significativo de arritmias cardíacas⁹. A CK está habitualmente normal ou ligeiramente elevada, indicando que na fase aguda, a perturbação funcional do músculo pode associar-se a discreta rabdomiólise¹⁰.

A PPT pode associar-se a hipertiroidismo de diversas etiologias. Ainda que a grande maioria dos casos estejam relacionados com doença de Graves, a PPT foi descrita também em doentes com adenoma da tiróide, tiroidites agudas e em doentes tireoidectomizados tratados com doses elevadas de T3^{8,9}.

Embora o hipertiroidismo seja mais comum em mulheres, a PPT afecta muito mais os homens. Nos países asiáticos, a proporção de homens/mulheres afectados atinge 70:1^{2,3}, desconhecendo-se quais os factores que determinam esta susceptibilidade masculina.

A fisiopatologia das paralisias periódicas é mal conhecida. Na PPT, tal como nas formas familiares de PPhipok, os estudos electrofisiológicos evidenciam uma diminuição do potencial de membrana das fibras musculares *in vitro*¹. O aumento da actividade da bomba Na⁺/K⁺ ATPase, induzida pelo hipertiroidismo, pode determinar um aumento do potássio intracelular e conseqüente hipocaliémia¹⁵; a insulina também activa a bomba Na⁺/K⁺ ATPase e aumenta a despolarização da membrana¹⁶, fornecendo uma possível explicação para a precipitação das crises pela ingestão de hidratos de

carbono e pelo esforço físico. Todavia, os mecanismos que determinam a inexcitabilidade transitória do músculo levando à paralisia não são conhecidos¹⁷.

Embora a PPT tenha uma expressão esporádica, a reconhecida predisposição dos homens orientais para a doença sugere a participação de factores de susceptibilidade genética. Atendendo a este facto, e às similitudes da PPT com as formas familiares de PPhipok, é tentador admitir que estes doentes possam ter uma disfunção constitucional dos canais iónicos musculares, que se torna sintomática pelo hipertiroidismo. A este propósito é interessante registar que, recentemente, foi detectada uma mutação num canal de potássio (KCNE3) num doente caucasóide com PPT¹⁸; esta mutação está também implicada nas formas familiares de PPhipok.

O princípio fundamental do tratamento é o restabelecimento do eutiroidismo; se houver recorrência do hipertiroidismo reaparecem as manifestações de PPT. As crises agudas podem ser tratadas com potássio (oral ou endovenoso); a correcção da caliemia acelera significativamente a recuperação da força muscular e evita as potenciais complicações cardíacas¹⁹. Em raros casos refractários ao tratamento com potássio, foi utilizado com êxito o propranolol endovenoso²⁰. O propranolol é útil também na prevenção das crises, indicando que a hiperactividade adrenérgica associada ao hipertiroidismo pode influenciar directamente a evolução da PPT²¹.

CONCLUSÃO

A PPT deve ser considerada no diagnóstico diferencial nos quadros de para ou tetraparésia aguda em adultos jovens. A PPT é frequentemente uma das manifestações reveladoras do hipertiroidismo, podendo o diagnóstico ser facilmente confirmado pelo estudo da função tiroideia. O restabelecimento do eutiroidismo evita definitivamente o aparecimento dos episódios de paralisia e as potenciais complicações da hipocaliémia.

BIBLIOGRAFIA

1. LEHMANN H, ENGEL AG, RICKER K, RUDEL R: Periodic paralysis and Paramyotonia congenita. In: Engel AG and Franzini-Armstrong editors. *Myology*. McGraw-Hill, New York, 1994
2. OKINAKA S, SHIZUME K, IINO S et al: The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1957;17:1454-9
3. McFADZEAN AJS, YEUNG R: Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967;1:451-

-5

4. KELLEY DE, GHARIB H, KENNEDY FP et al: Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989; 149:2597-600
5. VAN DAM GM, REISMAN Y, VAN WIERINGEN K: Hypokalaemic thyrotoxic periodic paralysis: case report and review of an Oriental syndrome. *Net J Med* 1996; 49:90-97
6. FONTAINE B, VALE J, JURKAT-ROTT K et al: Mapping of the hypokalaemic locus to chromosome 1q31-32 in three european families. *Nature Genetics* 1994;6:267-272
7. TAWIL R, GRIGGS R, ROSE M: Channelopathies, In Pulst S-M editor. *Neurogenetics*. Oxford University Press, 2000:45-60
8. CAROD-ARTAL F, DELGADO-VILLORA R: Parálisis periódica tirotóxica: Presentación de dos casos. *Rev Neurol* 1999;29:510-2
9. MANOUKIAN MA, FOOTE JA, CRAPO LM: Clinical and Metabolic Features of Thyrotoxic Periodic Paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159:601-606
10. ENGEL AG: Thyroid function and periodic paralysis. *Am J Med* 1961;30:327-33
11. BIRKHAHN R, GAETA T, MELNIKER L: Thyrotoxic periodic paralysis and intravenous propranolol in the emergency setting. *J Emerg Med* 2000;18:199-202
12. YEO PPB, O'NEILL WC: Thyrotoxicosis and periodic paralysis. *Medical Grand Rounds* 1984;3:10-25
13. PAPADOPOULOS KI, DIEP T, CLELAND B, LUNN NW: Thyrotoxic periodic paralysis: report of three cases and review of the literature. *J Intern Med* 1997;241:521-4
14. MELLGREN G, BLESKESTAD IH, AANDERUD S, BINDOFF L: Thyrotoxicosis and paraparesis in a young woman: case report and review of the literature. *Thyroid* 2002;12:77-80
15. OH VM, TAYLOR EA, YEO SH, LEE KO: Cation transport across lymphocyte plasma membranes in euthyroid and thyrotoxic men with and without hypokaliemic periodic paralysis. *Clin Sci* 1990;78:199-206
16. CHAN A, SHINOLA R, CHOW C et al: Hyperinsulinaemia and Na/K-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Endocrinol* 1994; 91:213-6
17. NAVARRO V, FOURNIER E, GIRARD S et al: Paralysie périodique hypokaliémique révélatrice d'une maladie de Basedow: étude clinique et électrophysiologique. *Rev Neurol* 2000;156:59-61
18. DA SILVA D, CERUTTI JM, ARNALDI LA, MACIEL RM: A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4881-4
19. RIGGS J: Periodic paralysis. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:249-57
20. SHAYNE P, HART A: Thyrotoxic periodic paralysis terminated with intravenous propranolol. *Ann Emerg Med* 1994;24:736-40
21. VENKAT K, JEFFCOTE B, CLAGUE R: Thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1999;17:43-45