

PARALISIA PERIÓDICA HIPOCALIÉMICA – UMA CAUSA RARA DE TETRAPARÉSIA EM EUROPEUS

HYPOKALAEMIC PERIODIC PARALYSIS – A RARE CAUSE OF TETRAPARESIS IN EUROPEAN PEOPLE

Ricardo Ribeiro¹, Maria Ferreira¹, Hélder Simões², Elsa Parreira³

RESUMO

A paralisia periódica hipocaliémica é uma complicação neurológica do hipertiroidismo, especialmente na doença de Graves, rara em não asiáticos. Caracteriza-se por episódios auto-limitados recorrentes de fraqueza muscular que afecta sobretudo os músculos proximais dos membros inferiores. Acompanha-se de hipocaliémia, potencialmente grave.

Apresenta-se o caso de um doente de 39 anos, caucasiano, com doença de Graves, medicado com carbimazol. Durante 3 meses, teve episódios recorrentes de tetraparésia de predomínio proximal, de curta duração, que surgiam após períodos de repouso, motivo pelo qual foi internado. Por manter episódios de agravamento da tetraparésia, associados a hipocaliémia e hipomagnesiémia, e por, laboratorialmente, apresentar hipertiroidismo, admitiu-se a hipótese de paralisia periódica hipocaliémica e iniciou terapêutica com tiamazol, corticoterapia, propranolol e reposição iónica, verificando-se melhoria progressiva.

O caso exposto é um exemplo de uma situação incomum, em que a suspeita clínica é fundamental, porque o diagnóstico pode ser difícil. A terapêutica precoce do hipertiroidismo é imprescindível.

Palavras-chave: Hipertiroidismo; Doença de Graves; Paralisia periódica hipocaliémica.

ABSTRACT

Hypokalaemic periodic paralysis is a neurological complication of hyperthyroidism, especially in Graves disease, rare in non-Asiatic people. This condition is characterized by recurrent self-limited episodes of muscular weakness, which mostly affects proximal muscles of lower extremities. It may be accompanied by hypokalaemia, eventually severe.

We present a case of a 39-year-old male patient, Caucasian, with Graves disease, treated with carbimazole. Over the previous 3 months, he had had recurrent episodes of tetraparesis with proximal predominance, within short periods, which emerged after rest. For that reason he was hospitalised. Because he still had worsening episodes of tetraparesis, with hypokalaemia and hypomagnesaemia, and hyperthyroidism, we admitted the diagnostic hypothesis of hypokalaemic periodic paralysis. Therefore, he initiated thiamazole, corticotherapy, propranolol and ion replacement, having progressive improvement.

This case is an example of an uncommon situation, in which clinical suspicion is fundamental, because diagnosis can be difficult. Early treatment of hyperthyroidism is imperative.

Key words: Hyperthyroidism; Graves disease; Hypokalemic periodic paralysis.

INTRODUÇÃO

O hipertiroidismo é uma patologia frequente, com uma incidência de 0,4/1000/ano no sexo feminino e 0,1/1000/ano no sexo masculino.¹ A causa mais comum é a doença de Graves.¹

São múltiplas as complicações do hipertiroidismo, entre as quais as manifestações neurológicas, que habitualmente se desenvolvem lentamente, após o início da doença.²

Uma das complicações neurológicas mais raras, mas potencialmente fatal, é a paralisia periódica hipocaliémica, que ocorre sobretudo na doença de Graves e apenas quando os doentes estão no estado hipertiroideu.² Caracteriza-se pela instalação rápida de paralisia flácida dos membros inferiores, acompanhada geralmente (mas não obrigatoriamente) por hipocaliémia (com valores de caliémia em média entre 1,0 e 3,0 mmol/l).³ É comum em asiáticos (mais de 2% dos doentes com doença de Graves), mas é uma complicação muito mais

rara do hipertiroidismo em caucasianos (<0,2%).^{2,4,5} Embora surja habitualmente após as outras manifestações do hipertiroidismo, pode preceder qualquer outra sintomatologia.⁵ Os homens são mais frequentemente afectados do que as mulheres, numa razão de 17-70:1;⁶ surge em média entre os 20 e os 40 anos.^{3,5}

Embora mais frequente na doença de Graves, a paralisia periódica hipocaliémica pode surgir no hipertiroidismo de qualquer causa (como a tiroidite autoimune, bócio multinodular tóxico ou hipertiroidismo iatrogénico).^{2,5}

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino, de 39 anos, caucasiano, ex-fumador.

Em 2009, foi diagnosticada doença de Graves, tendo tido, entretanto, múltiplas descompensações do hipertiroi-

¹Interno Complementar de Medicina Interna, Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

✉ rjgribeiro@gmail.com

²Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Medicina II, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

dismo, com hipocaliémia associada. Estava medicado com carbimazol 15 mg/dia.

Iniciou, 3 meses antes do internamento, episódios de tetraparésia, de predomínio proximal nos membros inferiores, com duração de alguns minutos até poucas horas. Os episódios surgiam predominantemente após períodos de esforço físico seguido de repouso (sobretudo durante a noite) e melhoravam com a marcha, tendo ocasionado algumas quedas. Referia ainda mialgias na região proximal dos membros e hipersudorese. Sem história familiar de patologia muscular.

Recorreu, pela primeira vez, ao Serviço de Urgência, cerca de um mês após o início das queixas. Constatou-se hipocaliémia ($K^+ = 3,0$ mmol/l), que foi corrigida, tendo tido alta.

Nas semanas seguintes, a frequência dos sintomas aumentou progressivamente, até se terem tornado quase diários.

Na noite anterior ao internamento, teve um novo episódio de diminuição da força dos membros inferiores, de que resultou queda no domicílio, não tendo conseguido levantar-se. Por esse motivo, foi levado novamente ao Serviço de Urgência.

Ao exame neurológico, à entrada, salientava-se exoftalmia bilateral ligeira, mais evidente à direita e diplopia nas posições extremas do olhar; prova dos braços estendidos com pronação de ambas as mãos e prova de Mingazzini com queda progressiva bilateral; força muscular segmentar grau 4+/5 à abdução dos braços e à abdução e flexão das coxas; reflexos ósteo-tendinosos vivos simétricos; tremor postural das mãos. No restante exame objectivo, destacava-se bócio e ginecomastia bilateral.

Analicamente, salientava-se potássio = 5,0 mmol/l, creatina-cinase = 337 UI/l, tiroestimulina (TSH) < 0,004 mU/l e tiroxina e tri-iodotironina livres (FT4 e FT3) elevadas (respectivamente 3,65 ng/ml e > 20 pg/ml); anticorpos anti-receptor da TSH = 14,3 UI/l.

Ficou internado e iniciou terapêutica dirigida ao hipertiroidismo com tiamazol 45 mg/dia e propranolol 120 mg/dia. Foi realizada investigação complementar, de que se salienta: anticorpos anti-receptores da acetilcolina e anti-MuSK negativos; ecocardiograma com hipertrofia ventricular esquerda ligeira, sem outras alterações; electrocardiograma e Holter, bem como electromiograma sem alterações; TC das órbitas evidenciando discreta proptose, sobretudo do globo ocular direito e discreto aumento dimensional do corpo do músculo recto inferior bilateralmente.

Admitiu-se a hipótese de diagnóstico de paralisia periódica hipocaliémica associada ao hipertiroidismo, tendo-se iniciado terapêutica com prednisolona 0,5 mg/kg/dia e reposição de potássio por via intravenosa (IV) e oral e magnésio por via IV.

Verificou-se melhoria progressiva da hipersudorese e do tremor, bem como da função tiroideia. Contudo, até ao 20º dia de internamento, manteve vários episódios de agravamento da tetraparésia e das mialgias, sempre de predomínio nocturno, associados a oscilações da caliémia (diminuição da caliémia associada às crises, com um mínimo de 2,3 mmol/l) e da magnesiémia.

Após o 20º dia de internamento, não se verificaram novas oscilações dos valores da caliémia e não ocorreram novos episódios de agravamento da tetraparésia.

À data da alta, o doente mantinha, apenas, diplopia ho-

rizontal binocular nas posições extremas do olhar e discreta diminuição da força proximal de ambas as coxas. Mantinha-se em hipertiroidismo, com TSH suprimida (< 0,004 mU/l), mas com melhoria da FT4 e FT3 (respectivamente 1,68 ng/ml e 5,44 pg/ml).

Após a alta, manteve seguimento em consulta, tendo reduzido progressivamente as doses de prednisolona e de propranolol (até parar), e de tiamazol (actualmente, a fazer 10 mg/dia). Suspendeu também as correcções iónicas. Actualmente, apresenta recuperação completa da força e hipotiroidismo ligeiro, com TSH = 9,780 mU/l, FT4 = 0,71 ng/ml e FT3 = 3,82 pg/ml.

DISCUSSÃO

A paralisia periódica hipocaliémica é uma complicação do hipertiroidismo, especialmente, da doença de Graves, comum em homens asiáticos. Até recentemente, nunca tinha sido observada fora da Ásia, mas tem sido cada vez mais reconhecida noutras regiões.⁶

A sua fisiopatologia poderá relacionar-se com hiperactividade da bomba Na^+/K^+ -ATPase, induzida pela elevada concentração das hormonas tiroideias, que resulta na entrada maciça de K^+ nas células e, assim, em hipocaliémia (tipicamente < 3,0 mmol/l), conduzindo a diminuição da excitabilidade das células musculares.² A gravidade correlaciona-se com o grau de hipocaliémia e a resolução ocorre quando o K^+ volta ao espaço extracelular.²

Esta condição é uma disfunção dos canais iónicos (“canalopatias”), à semelhança da paralisia hipocaliémica familiar, porém só se manifesta na presença de um excesso de hormonas tiroideias.⁷ A diferença em relação à paralisia periódica familiar é também demonstrada pela ausência das mutações típicas nos genes envolvidos nesta última patologia. Em contraste, até 33% dos doentes com paralisia periódica hipocaliémica associada ao hipertiroidismo apresentam mutações (descritas já 6) no gene do canal de K^+ Kir2.6, localizado no cromossoma 16.⁷ Este canal, é específico do músculo esquelético e a transcrição do seu gene é regulada pelas hormonas tiroideias.⁷ Assim só na presença de hipertiroidismo é que a mutação se manifesta, levando aquele ao aumento dos níveis deste canal de K^+ .

Outros mecanismos poderão estar implicados, como o aumento da resposta da bomba iónica à estimulação beta-adrenérgica, o aumento da sua sensibilidade à insulina ou até alterações da homeostasia do Ca^{2+} no músculo.²

Estes mecanismos têm sido propostos, em grande parte, por se constatar a existência de vários factores precipitantes das crises de paralisia. Destacam-se a ingestão elevada de glícidos ou álcool, bem como a administração de glucose ou insulina intravenosa; o exercício físico intenso seguido de repouso; situações de *stress* físico (traumatismo, infecção, menstruação) ou emocional; a noite e a exposição ao frio; a terapêutica com amiodarona ou corticoides.^{2,6}

Clinicamente, esta condição manifesta-se por episódios recorrentes de fraqueza muscular e hipotonia, que pode ser assimétrica ou simétrica e afecta mais os membros inferiores e os músculos proximais.^{2,3} Pode ser precedida, em dias, por mialgias, rigidez muscular ou câibras.^{2,3} O defeito de força costuma desenvolver-se durante a noite e ser mais evidente nas primeiras horas da manhã (“paralisia nocturna”).^{3,6} e

ocorre mais frequentemente nos meses de Verão.² Tem início rápido e gravidade variável e uma duração tipicamente inferior a 24 horas (mas que pode variar de minutos até 4 dias).^{2,3} Os músculos usados mais vigorosamente antes do episódio são tipicamente os mais afectados.² Curiosamente, o exercício ligeiro pode interromper os episódios.² Habitualmente, os reflexos ósteo-tendinosos estão diminuídos ou abolidos, durante a crise, mas podem estar normais.² Poupa habitualmente os músculos respiratórios, bulbares, oculares e os músculos lisos, sendo pois excepcional o envolvimento dos músculos da face ou respiratórios (está descrita necessidade de ventilação mecânica, em casos extremos e raros).² De igual modo, só raramente ocorrem arritmias ventriculares, com paragem cardio-respiratória.⁸ Nas crises mais severas existe rabdomiólise. Não se verificam sintomas ou sinais sensitivos.³

Entre as crises os doentes estão assintomáticos e não se desenvolvem *deficits* permanentes.⁵

O diagnóstico deve ser equacionado em homens jovens com parésia de instalação rápida, com hipocaliémia, sem história familiar de paralisia recorrente (é uma condição esporádica por oposição à paralisia periódica familiar autossómica dominante).⁶

Os exames complementares de diagnóstico podem apresentar alterações inespecíficas. Assim, durante os episódios, para além da hipocaliémia pode haver elevação das enzimas creatina-quinase, lactato desidrogenase e aldolase e diminuição

do fosfato e magnésio séricos.⁶ O ECG é típico da hipocaliémia mas também podem surgir QRS de alta voltagem e bloqueio AV de primeiro grau.²

O electromiograma nas crises pode revelar diminuição da amplitude dos potenciais de acção musculares compostos e do recrutamento de unidades motoras, mas também pode ser normal.^{4,6}

O tratamento é o do hipertiroidismo, já que o eutiroidismo previne novas crises.^{2,6} Os beta-bloqueantes podem diminuir a frequência e a gravidade dos episódios, actuando directamente na Na⁺/K⁺ ATPase.^{2,6} O K⁺ é recomendado durante os surtos, mas tem eficácia duvidosa. Na verdade, apesar de serem sugeridas doses relativamente elevadas de potássio, a correção da hipocaliémia deve ser cuidadosa, preferencialmente por via oral ou IV lenta, pois não existe *deficit* total de K⁺ mas sim uma entrada maciça deste ião nas células musculares.^{6,9,10} Assim, uma tentativa de correcção da caliémia demasiado agressiva, tem o risco de desenvolvimento de hipercaliémia *rebound*.^{9,10} O tratamento definitivo poderá passar por administração de ¹³¹I ou tiroidectomia.

Em conclusão, o caso exposto é um exemplo de uma manifestação neurológica incomum do hipertiroidismo. Apesar de se apresentar com uma clínica típica, não foi de fácil interpretação, numa fase inicial, o que demonstra que a suspeita clínica é fundamental, sobretudo nos casos em que é a manifestação inicial do hipertiroidismo. A terapêutica precoce do hipertiroidismo é fundamental.

BIBLIOGRAFIA

1. Vanderpump M. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011; 99: 39-51.
2. Alix JJP, Shaw PJ. Thyroid disease and the nervous system. In: Aminoff MJ, Josephson SA. *Aminoff's Neurology and General Medicine*, 5th ed. Elsevier; 2014. 329-50
3. Hsieh MJ, Lyu RK, Chang WN, Chang KH, Chen CM, Chang HS, et al. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. *Eur J Neurol.* 2008; 15: 559-64.
4. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda Jr RJ, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 2597-600.
5. Jung SY, Song KC, Shin JI, Chae HW, Kim HS, Kwon AR. A case of thyrotoxic periodic paralysis as initial manifestation of Graves' disease in a 16-year-old Korean adolescent. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19: 169-73.
6. Kung AW. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Diagnostic Challenge. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2490-5.
7. Ryan DP, Dias da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AW et al. Mutations in potassium channel Kir26 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell.* 2010; 140: 88-98.
8. Fisher J. Thyrotoxic periodic paralysis with ventricular fibrillation. *Arch Intern Med.* 1982; 142: 1362-4.
9. 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: 157-61.
10. Lu KC, Hsu YJ, Chiu JS, Hsu YD, Lin SH. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Emerg Med.* 2004; 22: 544-7.