

PARALISIA PERIÓDICA HIPOCALÊMICA TIREOTÓXICA - RELATO DE CASO*Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis - a case report*Bruno Tenório Gomes¹, Daniela Gomes Gebrim², Vitorino Modesto dos Santos³**Resumo**

A paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica (PPHT) é uma emergência endócrina, potencialmente fatal, com início agudo de paralisia flácida e hipocalemia. O hipertireoidismo está associado a vários distúrbios musculares, incluindo miopatias tireotóxicas, miastenia gravis, oftalmoplegia exoftálmica e PPHT. O reconhecimento precoce da PPHT é crucial, visto que é uma complicação potencialmente letal da tireotoxicose, que engloba diversos diagnósticos diferenciais. Muitas vezes é a primeira manifestação do hipertireoidismo, contribuindo para o subdiagnóstico e retardo no início do tratamento. O tratamento inclui a reposição cuidadosa de potássio e uso de β -bloqueadores não seletivos.

Palavras-chave: Paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica; hipocalemia; hipertireoidismo

Abstract

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is a potentially fatal endocrine emergency with acute onset of flaccid paralysis and hypokalemia. Hyperthyroidism is associated with a variety of muscle disorders, including thyrotoxic myopathies, myasthenia gravis, exophthalmic ophthalmoplegia, and TPP. Early recognition of TPP is crucial as it is a potentially lethal complication for thyrotoxicosis that encompasses several differential diagnoses. TPP is often the first manifestation of hyperthyroidism, contributing to underdiagnosis and delayed initiation of treatment. Treatment involves potassium repair and non-selective β -blockers.

Key-words: Thyrotoxic periodic hypokalemic paralysis; hypokalemia; hyperthyroidism

¹ Médico-Residente de Clínica Médica. Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

² Preceptora de Endocrinologia. Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

³ Professor Adjunto I da Universidade Católica de Brasília- UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do Hospital das Forças Armadas – HFA.

Introdução

A paralisia periódica hipocalêmica tirotóxica (PPHT) é uma complicação rara do hipertireoidismo primeiro descrita por Rossenfield M (Akute aufsteigende Lahmung bei Morbus Basedow. Berl Klin Wochnschr. 1902). Foi relatado que ocorre em 1,8 a 1,9% dos pacientes com tireotoxicose na Ásia, enquanto que em populações não asiáticas, ocorre em 0,1 a 0,2% dos pacientes com tireotoxicose.¹⁻³ Ao contrário do hipertireoidismo, que tem forte preponderância no sexo feminino, mais de 95% dos casos de PPHT ocorrem em homens.^{2,4} A idade início dos sintomas é entre 20 e 40 anos em 80% dos casos.⁴ A PPTH é caracterizada por episódios recorrente e transitórios de paralisia flácida, que afetam a musculatura proximal com mais intensidade. Hipocalcemia, hipofosfatemia e leve hipomagnesemia são alterações observadas em pacientes com PPTH.² A hipocalemia ocorre como resultado da translocação intracelular de K^+ , devido à ativação da bomba Na^+-K^+ ATPase na tireotoxicose.⁵ O hipertireoidismo pode aumentar a estimulação de atividade da bomba por agonistas β_2 -adrenérgicos, amplificando a produção intracelular de cAMP. Como apenas aproximadamente 2% dos pacientes com hipertireoidismo apresentam PPHT, a ativação de Na^+-K^+ ATPase não deve ser o único

mecanismo da alteração.⁵ Com a normalização dos níveis séricos de potássio, se restabelece a normalidade da função muscular. O tratamento definitivo do hipertireoidismo resulta na resolução dos episódios de paralisia.

Relato de caso

Homem de 47 anos, branco, militar, previamente saudável, há 30 dias iniciou quadro de irritabilidade, tremores, taquicardia e perda ponderal de 9 kg, quando então procurou serviço ambulatorial, onde foi diagnosticado hipertireoidismo um dia antes da admissão hospitalar. Informava ainda quadro gripal há uma semana com resolução completa dos sintomas. Procurou o serviço de emergência com relato de mialgia nos membros inferiores, com sensação de peso, iniciado pela manhã, evoluindo em menos de 4 horas com dificuldade de deambular, perda da força muscular nos membros inferiores com progressão para os membros superiores.

No exame físico observou-se taquicardia (108 bpm), pressão arterial: 180x110 mmHg, 16 incursões respiratórias por minuto, com saturação periférica de oxigênio de 98%, em ar ambiente. No exame neurológico salientava-se tetraparesia flácida de predomínio proximal, simétrica, com maior envolvimento dos membros inferiores (força grau 2+/5+ e grau 3+/5 nos membros superiores); hiporreflexia e

sensibilidade preservada; sem comprometimento da coordenação e de pares cranianos.

Os resultados de exames laboratoriais realizados no hospital são mostrados na Tabela 1. A reposição de potássio endovenoso foi realizada e houve melhora do quadro neuromuscular e normalização do nível de potássio sérico (4,6 mEq/L).

Tabela 1. Determinações laboratoriais em paciente adulto com paralisia periódica hipocalêmica

Parâmetros (VR)	D1	D4	D15	D45	D60
Potássio (VR: 3,5-5,1) mEq/L	2,9	4,7	4,7	4,5	4,6
Fósforo (VR: 2,8-4,5) mg/dL	1,7	4,3	-	-	-
Sódio (VR: 135-145) mEq/L	143	141	138	140	141
Creatinina (VR: 0,7-1,2) mEq/L	0,95	0,80	-	-	-
Ureia (VR: 15-37) mEq/L	35	38	-	-	-
TSH (VR: 0,4-4,0) mUI/mL	< 0,008	-	< 0,005	< 0,005	< 0,075
T4 livre (VR: 0,8-1,9) ng/dL	5,73	-	2,22	1,41	0,64
Anti-TPO (VR: até 5,6) UI/mL	63,53	-	-	-	-
Anti-tireoglobulina (VR: até 400) UI/mL	235	-	-	-	-
Ac anti-receptores de TSH (VR: até 1,75) UI/L	24,03	-	-	-	13,40

D1: admissão hospitalar. Ac anti-receptores de TSH: Anticorpos anti-receptores de TSH.

Análise do líquido cefalorraquidiano não revelou anormalidades. A ultrassonografia de tireoide com estudo Doppler (Figura 1) mostrou aumento da glândula, com parênquima predominantemente hipoeecóico, com finas traves hiperecoicas de permeio com sinais de tireodeopatia parenquimatosa difusa, com leve fluxo vascular aumentado. A cintilografia da

tireoide evidenciou bócio difuso tóxico (Figura 2).

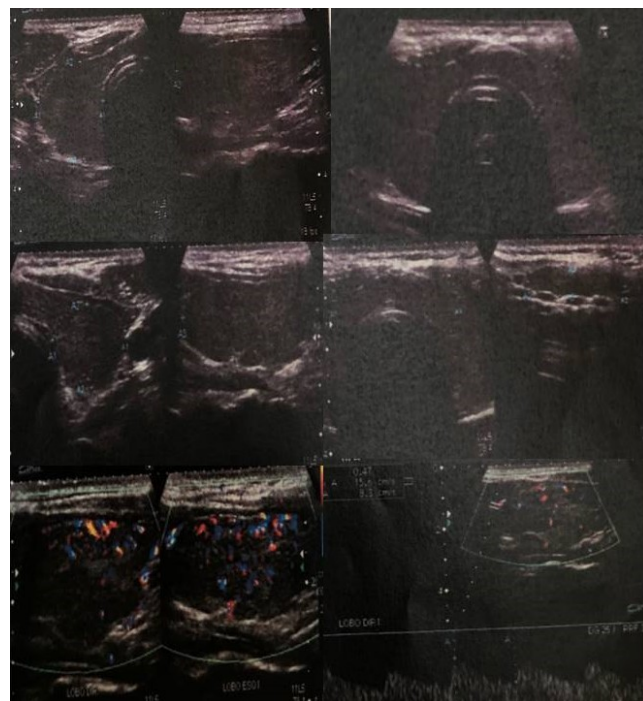


Figura 1. Imagens de ultrasonografia de tireoide com Doppler mostrando aumento da glândula e parênquima predominantemente hipoeecóico com finas traves hiperecoicas de permeio; indicando tireodeopatia parenquimatosa difusa e com discreto aumento fluxo vascular.

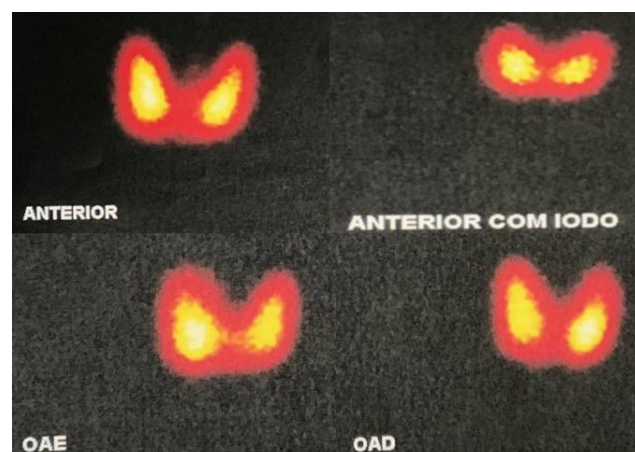


Figura 2. Imagens de cintilografia da tireoide revelando aspecto consistente com bócio difuso tóxico.

O diagnóstico de paralisia periódica

hipocalêmica tireotóxica foi realizado e o tratamento de emergência com cloreto de potássio IV foi realizado, corrigindo rapidamente a fraqueza muscular com a normalização do potássio sérico (4,7 mEq/L). Além disso, foram utilizados 40 mg de propranolol e 10 mg de metimazol a cada 8 horas, não se repetindo os sintomas nem alterações eletrolíticas.

Discussão

A PPHT é um desafio no setor de emergência por englobar diversos diagnósticos diferenciais de fraqueza muscular, o que contribui para o atraso no diagnóstico.^{6,7} A doença de Graves é o distúrbio subjacente em 96% dos casos de PPTH.⁸ No entanto, adenoma tóxico, tireoidite, bócio multinodular tóxico, tireotoxicose induzida por amiodarona, intoxicação por levotiroxina e adenomas hipofisários produtores de tireotropina foram associados a PPTH.⁶ O paciente aqui relatado apresentou doença de Graves, o que levou ao desenvolvimento de PPTH. A associação do diagnóstico de hipertireoidismo com episódios de paralisia muscular sugeriu a hipótese diagnóstica de PPTH, que foi confirmado.

O mecanismo pelo qual o hipertireoidismo pode produzir PPHT não é bem compreendido.^{4,5,9} O potássio é transportado ativamente para o meio intracelular através da

bomba Na/K-ATPase. O fluxo externo de potássio é regulado pelos canais K retificadores internos (Kir). É observado que o hormônio tireoidiano aumenta a atividade da bomba Na/K-ATPase no músculo esquelético, causando influxo massivo de potássio para o meio intracelular.⁹ Insulina e catecolamina também ativam a bomba.^{5,9} Adicionalmente, os hormônios tireoideanos aumentam a sensibilidade dos tecidos à estimulação β -adrenérgica.⁵ Além disso, insulina e catecolaminas podem inibir os canais de Kir, diminuindo o efluxo de potássio para o líquido extracelular.⁵ Dessa forma, eventos associados a aumento da liberação de catecolaminas ou insulina são fatores precipitantes para os episódios PPHT.¹⁰ Os fatores que desencadeiam os ataques de paralisia incluem excesso de carboidratos, exercícios extenuantes, trauma, dieta rica em sal, estresse emocional, exposição ao frio, ingestão de álcool, menstruação e uso de drogas como corticosteróides, epinefrina, acetazolamida e antiinflamatórios não-esteróides.^{9,10}

Geralmente, o paciente apresenta o ataque de paralisia algumas horas após uma refeição pesada ou no início da manhã ao acordar, observou-se que 84% dos pacientes procuram o pronto-socorro entre 21:00 e 09:00 horas. Essa ocasião de apresentação levou a condição a ser inicialmente descrita como paralisia noturna.⁶

Em um estudo de 135 paciente acompanhados por 10 anos, apenas 34% tiveram os fatores precipitantes identificados.⁸ No presente caso, também não foi possível identificar o fator precipitante.

A testosterona aumenta a atividade da Na/K-ATPase enquanto o estrogênio diminui, sugerindo o papel da testosterona na patogênese da PPTH, o que pode explicar parcialmente a preponderância masculina.¹⁰ Mutações no KCNJ 18, que codificam os canais de Kir, foram encontradas em aproximadamente 33% dos pacientes com PPTH, o que reforça a suscetibilidade genética da doença.⁵

Aproximadamente 75% dos pacientes com PPTH o apresentam como primeira manifestação clínica do hipertireoidismo.⁶ As manifestações clínicas incluem episódios recorrentes e transitórios de fraqueza muscular até paralisia flácida completa, que duram de algumas horas até 72 horas, com recuperação completa entre os ataques, acometendo primeiramente os membros inferiores, com progressão ascendente.^{9,10} A sensibilidade é preservada, assim como a função intestinal e vesical. Mialgia, fadiga e câibras precedendo a paralisia são pródromos frequentes.⁵ Em um estudo, um achado clínico muito útil foi a presença taquicardia (frequência cardíaca média = 105 bpm), que contribui para distinguir esses pacientes daqueles com paralisia hipocalêmica

familiar.¹¹ A insuficiência respiratória é um evento que tem sido relatado com pouca frequência.¹² Em casos graves de hipocalemia, que podem ser fatais, foram observadas arritmias (parada sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo grau, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular).¹³

A avaliação laboratorial evidencia TSH suprimido com níveis de tiroxina (T4) aumentado, não se correlacionando com o grau de paralisia. Hipocalemia é a característica marcante, usualmente com níveis inferiores a 3,0 mEq/dL na maioria dos pacientes. Não há perda de potássio urinário. A hipofosfatemia está presente em até 80% dos casos e pode contribuir para a fraqueza muscular.⁷ A creatinofosfoquinase pode estar elevada pela miopatia tireotóxica, assim como a fosfatase alcalina.

O principal diagnóstico diferencial deve ser feito com a paralisia periódica hipocalêmica familiar, que apresenta características clínicas e laboratoriais semelhantes, ausência de sintomas tireotóxicos, com padrão de transmissão autossômico dominante, maior incidência na puberdade e não há resposta terapêutica aos agentes beta-bloqueadores. Outros diagnósticos diferenciais devem ser considerados, como síndrome de Guillain-Barré (SGB), mielite transversa, distúrbios de eletrólitos e doenças neurológicas e musculares.^{2,7} No presente caso

a hipótese inicial foi de SGB, com base na presença de paralisia flácida de início agudo e arreflexia generalizada. Em comparação com a SGB, a progressão da fraqueza em indivíduos com paralisia hipocalêmica é rápida e com tempo médio menor de recuperação. Em um estudo com 29 pacientes com paralisia hipocalêmica, o tempo médio entre o início dos sintomas e a fraqueza máxima foi de $7,3 \pm 2,5$ horas e o tempo médio de recuperação foi de $34,7 \pm 16,5$ horas.¹⁴ Já na SGB, 34% dos pacientes desenvolvem fraqueza máxima em 7 dias, 70% em 14 dias e 84% dentro de 21 dias após o início da neuropatia; e a recuperação ocorre em vários meses.⁷

O tratamento deve incluir a correção da hipocalemia e o tratamento do estado hipertireoideo subjacente. A reposição de potássio é necessária para evitar complicações secundárias à hipocalemia, como arritmias potencialmente fatais e insuficiência respiratória, além de auxiliar na recuperação da paralisia muscular. Existe o risco de hipercalemia de rebote devido à liberação de potássio das células na recuperação, visto que os estoques de potássio permanecem íntegros. Assim, a reposição de potássio deve ser cuidadosa, em ritmo lento, a menos que haja complicações cardiopulmonares.^{6,15} O propranolol, ao bloquear a atividade beta-adrenérgica, auxilia a correção da hipocalemia e

recuperação da força muscular, além de evitar hipercalemia de rebote. Foi relatado que, isoladamente, o propranolol por via oral em altas doses (3 a 4 mg/kg) controlou rapidamente a paralisia muscular.¹⁶

A PPTH apenas ocorre em associação com tireotoxicose; portanto, o controle adequado do hipertireoidismo constitui a base do tratamento. Os pacientes devem evitar fatores precipitantes, incluindo ingestão de carboidratos, dieta rica em sal, ingestão de álcool e esforço exagerado até que a tireotoxicose permaneça controlada. O uso de bloqueador não seletivo é importante durante o tratamento precoce com antitireoidianos ou após o uso de iodo radioativo quando um estado eutireoideo ainda não foi alcançado. No presente caso, após a confirmação diagnóstica do hipertireoidismo, foi mantido o betabloqueador e iniciado o uso de metimazol, com controle adequado da tireotoxicose e da PPTH.

Referências

1. McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J*. 1967; 1(5538):451-5.
2. Manoukain MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med*. 1999;159(6): 601-6.
3. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine*. 1992; 71(3):109-20.

4. 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(6):559-64.
5. Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(6) 985-8.
6. Kung AW. Clinical review: thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2490-5.
7. Singh NK, Jaiswal AK, Misra S, Srivastava PK. Assessment of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and its prognostic implications. *Acta Neurol Scand*. 1987;75(2):101-5.
8. Chang CC, Cheng CJ, Sung CC, Chiueh TS, Lee CH, Chau T, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):529-36.
9. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A. Insulin resistance in subjects with a history of thyrotoxic periodic paralysis (TPP). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(5):794-7.
10. Vijayakumar A, Ashwath G, Thimmappa D. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical challenges. *J Thyroid Res*. 2014;2014:649502.
11. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM*. 2001;94(3):133-9.
12. Liu YC, Tsai WS, Chau T, Lin SH. Acute hypercapnic respiratory failure due to thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci*. 2004;327(5):264-7.
13. Wu CZ, Wu YK, Lin JD, Kuo SW. Thyrotoxic periodic paralysis complicated by acute hypercapnic respiratory failure and ventricular tachycardia. *Thyroid*. 2008; 18(12):1321-4.
14. Garg RK, Malhotra HS, Verma R, Sharma P, Singh MK. Etiological spectrum of hypokalemic paralysis: A retrospective analysis of 29 patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(3):365-70.
15. Cope TE, Samaraweera AP, Burn DJ. Thyrotoxic periodic paralysis: correct hypokalemia with caution. *J Emerg Med*. 2013;45(3):338-40.
16. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(3):620-3.