

## Paralisia Periódica Hipocalêmica Tireotóxica: relato de caso

### *Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis: case report*

Analina Furtado Valadao<sup>1</sup>; Nathan Fernandes de Oliveira<sup>2</sup>; Ariel Andrade de Oliveira<sup>2</sup>; Lívia Laube Cajaíba<sup>2</sup>; Realdino Pereira Dal Col Neto<sup>2</sup>; Nicolas Drumond de Carvalho<sup>3</sup>

#### RESUMO

A paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica é uma complicação rara do hipertireoidismo. Caracteriza-se por episódios de fraqueza muscular recorrente, associado à tireotoxicose e hipocalemia. Ocorre frequentemente em pacientes do sexo masculino e de origem asiática. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é descrever o relato de caso de um paciente acometido por paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica com redução acentuada da qualidade de vida e internações recorrentes devido a quadro agudo de tetraparesia flácida ascendente associado a hipocalemia grave por não adesão ao tratamento do hipertireoidismo. A paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica apresenta evolução favorável quando reconhecida e tratada com controle inicial dos sintomas para normalização sérica do potássio e posterior resolução do quadro tireotóxico.

**Palavras-chave:** Paralisia; Periódica; Hipocalêmica; Tireotóxica.

#### ABSTRACT

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis is a rare complication of hyperthyroidism. The issue has been characterized by episodes of recurrent muscle weakness associated with thyrotoxicosis and hypokalemia. It occurs most often in male patients of Asian origin. This study aims on describing the case report of a patient affected by thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis with intense reduction in life quality and recurrent hospitalizations due to ascending acute flaccid tetraparesis associated with severe hypokalemia due to non-adherence to treatment of hyperthyroidism. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis presents a favorable evolution when identified and treated with initial symptom control for serum potassium normalization and subsequent resolution of the thyroid toxicity.

**Keywords:** Paralysis; Periodic; Hypokalemic; Thyrotoxic.

<sup>1</sup> Farmacêutica. Doutora em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Docente do curso de medicina da UNIVAÇO, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Acadêmico do curso de graduação do curso de medicina da UNIVAÇO, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

<sup>3</sup> Médico pela UNIVAÇO, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Docente do curso de medicina da UNIVAÇO, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

#### Autor Correspondente:

Analina Furtado Valadao

E-mail: analina.valadao@univaco.edu.br

#### Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 09/07/2020.

Aprovado em: 16/05/2021.

DOI: 10.5935/2238-3182.20210040

## INTRODUÇÃO

A paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica (PPHT) é caracterizada pela tríade paralisia muscular, tireotoxicose e hipocalemia aguda sem déficit total de potássio corporal.<sup>1</sup> O maior número de casos de PPHT ocorre nos países asiáticos, com a incidência de 1:100.000 em relação à população global. Entretanto há evidências de crescimento em países ocidentais. Os índices são mais altos em adultos jovens entre 20 e 40 anos de idade e os homens são afetados cerca de 20 vezes mais em comparação às mulheres.<sup>2,3,4,5</sup> A patogênese ainda não é totalmente elucidada, mas é relacionada ao quadro de hipocalemia induzido por uma maior atividade da bomba de sódio-potássio-ATPase, como consequência da tireotoxicose. A suspeita diagnóstica da doença ocorre na manifestação clínica de paralisias agudas, relacionada ao hipertireoidismo mal controlado e a fatores precipitantes, como grande ingestão de carboidratos e exercícios extenuantes. A confirmação diagnóstica acontece quando encontra-se supressão de hormônio estimulante da tireoide, elevação dos hormônios da tireoide e baixos níveis de potássio sérico.<sup>6,7</sup> Assim que a hipótese de PPHT é confirmada, como a doença pode ser fatal, inicia-se de imediato a monitorização do paciente e a terapia medicamentosa. Além disso, medidas preventivas de recidivas de paralisia são fundamentais para o bom prognóstico. No entanto, se ocorrer falha nessas alternativas, deve-se recorrer à medidas definitivas, visando a remissão do quadro.<sup>6,8,9,10,11</sup> Apresentamos o caso de um paciente portador de hipertireoidismo clínico que cursou com repetidos quadros de PPHT, associados à não manutenção do estado eutireoideu, e posterior acompanhamento ambulatorial.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Os dados da anamnese, exame físico, exames complementares e evolução clínica foram obtidos por meio de consulta à cópia do prontuário médico, com autorização do paciente por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Trata-se de paciente masculino, 34 anos, caucasiano, descendente de portugueses, com histórico de linfoma não hodgkin mediastinal em remissão há seis anos e hipertireoidismo em tratamento irregular há três anos, sem outras comorbidades. O paciente compareceu ao serviço de urgência e emergência hospitalar, relatando que há três dias, havia acordado com quadro de dor em membros inferiores, seguido de paraplegia total e súbita, inicialmente em membros inferiores e posteriormente em membros superiores. Ao exame físico, o paciente apresentava déficit motor total e simétrico em membros inferiores e parcial em membro superior e mão direita, exoftalmia bilateral discreta, taquicardia e, à palpação, tireoide aumentada simetricamente, indolor, móvel e com consistência fibroelástica.

### Quadro 1. Evolução laboratorial do paciente

Exames	1ª internação	Última internação	Pós-iodoterapia	Valor de referência
TSH	< 0,002 µUI/ml	< 0,002 µUI/ml	44,31 µUI/ml	0,3 - 4,0 µUI/L
T <sub>4</sub> livre	15,68 ng/dL	1,81 ng/dL	0,41 ng/dL	0,7 - 1,48 ng/dL
TRAB	17,8 UI/L	20,62 UI/L	-	< 1,5 UI/L
Potássio	2,6 mEq/L	2,1 mEq/L	4,2 mEq/L	3,5 - 5,0 mEq/L

Fonte: Prontuário do paciente

Ao realizar a exames complementares, encontrou-se hipocalemia, supressão de hormônio estimulante da tireoide (TSH), elevação de tiroxina livre (T<sub>4</sub>L) e anticorpo anti-receptor de TSH (TRAB) aumentado - valores ilustrados no quadro 1. O eletrocardiograma evidenciou taquicardia sinusal e presença de onda U, compatíveis com a hipocalemia. A ultrassonografia com estudo Doppler da glândula tireoide evidenciou glândula assimétrica (medidas: lobo direito - 6,2 x 2,6 x 2,3 cm e 18,9 cm<sup>3</sup>, lobo esquerdo - 4,2 x 2,1 x 2,1 e 9,7 cm<sup>3</sup>, istmo - 3,4 x 1,2 x 2,4 cm e 5,0 cm<sup>3</sup>); ecotextura difusamente heterogênea; fluxo vascular aumentado, notadamente em lobo direito e istmo; imagem nodular no terço superior do lobo direito, hipocogênica, ovalada, contornos lobulados medindo 5,1 x 3,9 x 4,0 mm e vascularização periférica (Classe II de Chammas); constando impressão diagnóstica compatível com tireoidopatia parenquimatosa difusa. Desse modo, devido a presença de nódulo, solicitou-se cintilografia da tireoide, que constatou bócio com nível aumentado de captação de Iodo-131 (2 horas de 31% [VR: 3 - 8%] e 24 horas de 62% [VR: 10 - 40%]). Todos os achados corroboraram para o diagnóstico da paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica. Instituiu-se monitorização e terapia com reposição endovenosa de potássio, betabloqueador e droga antitireoidiana, e o paciente evoluiu com resolução completa do quadro após dois dias de internação.

Houve recorrências de episódios de fraqueza muscular por má adesão ao tratamento, seguidas de internações. Em sua última internação, o paciente foi admitido apresentando exames laboratoriais com hipocalemia grave, supressão de TSH, elevação de T<sub>4</sub>L e de TRAB - valores ilustrados no quadro 1. O paciente manteve uso irregular da droga antitireoidiana e interrompeu atividade física, referindo precipitação de novos episódios de paralisia muscular.

Devido às frequentes recorrências do quadro e piora progressiva da qualidade de vida do paciente, optou-se por realizar a iodoterapia com 15 mCi para tratamento da Doença de Graves. Após três meses do tratamento definitivo, o paciente compareceu para acompanhamento ambulatorial com resolução da PPHT, apresentando exames com elevação de TSH e redução de T<sub>4</sub>L - valores ilustrados no quadro 1. Por fim, foi iniciada reposição de hormônios da tireoide e o paciente retornou às atividades habituais.

## DISCUSSÃO

A PPHT é uma doença neuromuscular rara e complicação potencialmente letal do hipertireoidismo, caracterizada por ataques agudos de fraqueza muscular devido a alterações nos canais iônicos das fibras musculares, tireotoxicose e hipocalemia.<sup>2</sup> É uma doença que acomete com maior frequência homens do que mulheres, variando a incidência de 17:1 a 70:1, embora o hipertireoidismo seja mais frequente no sexo feminino.<sup>3,5</sup> E, além disso, o estudo de Kung (2006)<sup>2</sup> demonstra que há maior índice em adultos jovens, entre a terceira e a quarta década de vida.

Embora estudos como o de Kung (2006)<sup>2</sup> e de Chang *et al.* (2013)<sup>7</sup> demonstrem que a maioria dos pacientes acometidos por essa patologia são asiáticos, a relação de casos envolvendo pacientes de origem não asiática tem crescido, como os relatos de Al-Refaie *et al.* (2019)<sup>6</sup> e de Cannon (2016)<sup>9</sup> nos quais há acometimento de paciente de origem hispânica e polonesa, respectivamente. Essa circunstância alerta para a maior suspeita dessa doença em pessoas de origem ocidental que cursam com a clínica de paralisia aguda, como ocorre no paciente descrito nesse estudo, que possui origem portuguesa.

A fisiopatologia da PPHT ainda não é clara, mas estudos recentes relacionam a fraqueza muscular à hipocalêmia. Nesse contexto, a elevada concentração de hormônio tireoideano promove maior inserção de bombas sódio-potássio-ATPase (NaKATPase) na membrana das células musculares esqueléticas, além de torná-las mais suscetíveis aos estímulos beta-adrenérgicos e insulínicos, que aumentam sua função. Tal fato, em consonância com medidas comportamentais, como ingestão volumosa de carboidratos e prática de exercícios extenuantes, relaciona-se intimamente com a precipitação da paralisia. Outro fator que interfere no equilíbrio do potássio é a mutação no gene *KCNJ18*, que codifica o canal Kir2.6, responsável pelo efluxo celular desse íon. Essa mutação gera canais hipofuncionantes, reduzindo o transporte de potássio para o meio extracelular. Além disso, a literatura demonstra que a testosterona tem a capacidade de aumentar a expressão e a atividade das bombas NaKATPase. Dessa maneira, todas essas condições correlacionam positivamente para o círculo vicioso de influxo exacerbado de potássio para o meio intracelular e efluxo deficitário para o meio extracelular, o que possivelmente causa uma despolarização paradoxal da membrana celular, inativação dos canais de sódio e, conseqüentemente, inexcitabilidade das fibras musculares.<sup>3,6,8,12</sup>

Em meio a isso, apesar de o paciente do caso relatado não possuir descendência asiática, o hipertireoidismo mal controlado corrobora com o estado de tireotoxicose, sendo o motivo principal do quadro recorrente de paralisia. Como evidenciado na literatura, além da tireotoxicose, o fato de o paciente ser do sexo masculino, a testosterona também tem papel importante para esse quadro.<sup>3</sup>

A suspeita diagnóstica caracteriza-se pelo quadro clínico com crises agudas, recorrentes e transitórias de fraqueza muscular simétrica com duração de até 72 horas, variando de episódios leves até completa paralisia flácida, com hiporreflexia ou arreflexia.<sup>1,5,6,10</sup> Silverman, Haber, Geha (2018)<sup>10</sup> e Panikkath, Nugent (2014)<sup>13</sup> observaram em seus estudos que a fraqueza afeta principalmente a musculatura proximal dos membros inferiores e normalmente se inicia ao despertar, sendo este achado coincidente com o curso clínico do paciente do caso descrito.

A partir da suspeita clínica, a confirmação diagnóstica é feita pela dosagem sérica de potássio inferior a 3,5 mEq/L, triiodotironina ( $T_3$ ) e  $T_4$  aumentados, além de supressão de TSH.<sup>6,7</sup> É importante enfatizar que a gravidade do quadro é inversamente proporcional ao valor de potássio, sendo que o valor médio ilustrado na literatura é de 2,1 mmol/L.<sup>11</sup>

Em virtude de o distúrbio no equilíbrio iônico da PPHT, são encontradas alterações no eletrocardiograma (ECG) comuns à hipocalêmia. Esses achados são consequência do aumento incompatível da excitabilidade dos cardiomiócitos por meio da hiperpolarização do potencial da membrana

em repouso e variam de acordo com a severidade da hipocalêmia. O achado mais comum é a taquicardia sinusal, mas também são encontrados prolongamento do intervalo PR, aumento da amplitude da onda P, diminuição da amplitude e inversão da onda T, complexo QRS alargado e onda U proeminentes.<sup>6,10</sup>

Além disso, o quadro neurológico envolvido na PPHT não é patognômico da doença. Logo, é importante realizar o diagnóstico diferencial entre outras comorbidades, como a síndrome de Guillain-Barré, a miopatia tireotóxica aguda, a mielopatia aguda e a crise miastênica.<sup>14</sup> Algumas ferramentas contribuem para essa diferenciação. Tendo como base o fato de que na PPHT não ocorre perda corpórea de potássio, mas sim uma maior concentração intracelular, a gasometria arterial, a excreção urinária de potássio, a razão entre a dosagem sérica de potássio na urina e creatinina são úteis para essa investigação.<sup>1</sup>

Sem tratamento, a PPHT pode evoluir com quadro de hipopotassemia grave, comprometendo o sistema cardiorrespiratório do indivíduo e evoluindo a óbito. Sendo assim, a monitorização e o tratamento precoce interferem diretamente no prognóstico. Inicialmente, o tratamento visa a estabilização do hipertireoidismo com droga antitireoidiana, utilizando o metimazol na dose de 10 mg a 60 mg ao dia, e suplementação de potássio por via oral, 30 mEq a cada duas horas, com limite de segurança de 90 mEq/dia. Já em quadro de hipocalêmia importante, deve-se suplementar por via intravenosa até 50 mEq, lentamente, para evitar hipercalêmia rebote.<sup>1,2,5,8</sup> O estudo de Cesur *et al.* (2008)<sup>15</sup> demonstra em uma série de casos retrospectivos em que a suplementação de potássio por via venosa apresenta recuperação precoce em relação a terapia por via oral.

Outro tratamento é com betabloqueadores não seletivos, havendo melhor efeito na resolução do quadro, elevando os níveis de potássio séricos sem risco de hipercalêmia rebote, principalmente quando há insucesso na suplementação desse íon. Recomendações mais recentes discorrem que os betabloqueadores de forma isolada apresentam resolução da paralisia dentro do intervalo de 30 minutos a 2 horas, utilizando a dose de 3 mg/Kg via oral ou 1mg intravenosa a cada 10 minutos, respeitando o máximo de três doses.<sup>2,5</sup>

Após estabilização do quadro agudo, deve-se instaurar a terapia crônica para prevenir crises de hipocalêmia, basicamente com uso regular de droga antitireoideana, visando o estado eutireoideo, e controle de fatores precipitantes.<sup>6,9</sup> No caso descrito, o paciente apresentou resposta positiva ao tratamento dos quadros de paralisia aguda, mas não manteve bom controle tireoideano, justificado pelo uso irregular da medicação.

Nesse contexto, havendo insucesso na terapia medicamentosa e recidivas de paralisia hipocalêmica, a terapia definitiva é o método de escolha para remissão do quadro.<sup>5,6,8,9</sup> O estudo de Chang *et al.* (2014)<sup>8</sup> ilustra o acompanhamento de 16 pacientes portadores de Doença de Graves, durante 14 anos, que apresentavam PPHT e evidenciou que o tratamento mais eficaz foi a terapia definitiva em detrimento do tratamento medicamentoso. A tireoidectomia total é uma alternativa, melhor indicada do que a parcial, visto que apresenta menores chances de recidiva de tireotoxicose. O iodo radioativo é outra opção, promovendo a remissão do quadro ao utilizar incidência acumulativa mínima de 550 MBq. Ambas as terapias definitivas, quando bem sucedidas, provocam o estado

de insuficiência tireoidiana, o que demanda reposição de hormônio da tireoide.<sup>1,8,11</sup> Desse modo, como o paciente relatado apresentou número importante de recorrências, a opção por terapia definitiva foi determinada com iodo radioativo, obtendo sucesso no tratamento.

Portanto, esse relato de caso reforça a necessidade do controle regular da tireoide, evitando a tireotoxicose e, conseqüentemente, o risco de um evento cardiovascular grave por hipocalcemia severa. Para isso, deve-se utilizar precocemente drogas de manutenção do estado eutireoideo, visando a remissão do quadro de PPHT. Esse aspecto também é evidenciado no estudo de Lin, Huang (2012)<sup>3</sup>, em que a adesão ao tratamento com drogas antitireoideanas se mostra imprescindível para evitar os quadros de hipocalcemia e que a não adesão e o hipertireoidismo de difícil controle são indicativos de terapia definitiva.<sup>2,3</sup>

#### COPYRIGHT AGREEMENT & CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Copyright © 2021 Valadão et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Copyright © 2021 Valadão et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited.

#### REFERÊNCIAS

- Vijayakumar A, Ashwath G, Thimmappa D. Review Article Thyrotoxic Periodic Paralysis: Clinical Challenges. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 1-6.
- Kung AWC. CLINICAL REVIEW: Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Diagnostic Challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2490-2495.
- Lin SH, Huang CL. Mechanism of Thyrotoxic Periodic Paralysis. *J American Soc Nephrol* 2012; 23: 985-988.
- Chaudhry MA, Wayangankar S. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Concise Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rev* 2016; 12: 190.
- Correia M, Darocki M, Hirashima ET. Clinical communications: adult changing management guidelines in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Emerg Med* 2018; article in press.
- Al-Refaie N, Appiah S, Mandal AKJ *et al.* Dont Trip Over the Trop: An Unusual Presentation of Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Am J Med* 2019; article in press.
- Chang CC, Cheng CJ, Sung CC *et al.* A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Europ J Endocrinol* 2013; 169: 529-536.
- Chang RYK, Lang BHH, Chan AC *et al.* Clinical Study Evaluating the Efficacy of Primary Treatment for Graves' Disease Complicated by Thyrotoxic Periodic Paralysis Hindawi Publishing Corporation. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 1-6.
- Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol* 2016; 5(2): 761-790
- Silverman E, Haber LA, Geha RM. Lift Then Shift: Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Am J Med* 2018; Accepted manuscript.
- Lin YC, Wu CW, Chen HC *et al.* Surgical treatment for thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: case report. *World J Surg Onco* 2012; 10(21): 1-3.
- Correia M, Darocki M, Hirashima ET. Clinical communications: adult changing management guidelines in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Emerg Med* 2018; article in press.
- Panikkath, R, Nugent, K. I Lost Weight, but I Became Weak and Cannot Walk - A Case of Nutraceutical (T3)-Induced Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Am J Therap* 2014; 21(6): 1-4.
- Couillard P, Wijdicks, EF. Flaccid quadriplegia due to thyrotoxic myopathy. *Neurocrit Care* 2014; 20: 296.
- Cesur M, Bayram F, Temel MA, *et al.* Thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis in a Turkish population: three new case reports and analysis of the case series. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 143.

