

PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOCALÉMICA TIROTÓXICA

PINZÓN ALEJANDRO¹, VÁSQUEZ NELSON²

¹Médico internista, Endocrinólogo Hospital Universitario Neiva.

²Residente Medicina Interna. Universidad Surcolombiana Neiva.

Correspondencia: alepyto@yahoo.com

Recibido: Agosto 30 de 2013 Aceptado: Diciembre 5 de 2013

Resumen

La parálisis hipocalémica tirotóxica se consideró una patología exclusiva de Asia, pero las migraciones han permitido la trasmisión genética de la condición a América Latina. La entidad se presenta más frecuentemente en hombres y se relaciona a alteraciones en el transporte del potasio asociadas al exceso de hormonas tiroideas circulantes. Se realiza revisión de la literatura ilustrando el caso de un hombre de 29 años con enfermedad de Graves, parálisis hipocaliémica y falla respiratoria.

Palabras claves: hipertiroidismo, hipocaliemia, parálisis periódica.

THYROTOXIC HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS

Abstract

Thyrototoxic hypokalemic paralysis was considered an exclusive disease of Asia, but migration has allowed genetic transmission of the condition to Latin America. The entity appears more frequently in men and is related to alterations potassium's transport, associated with increased circulating thyroid hormones. Literature review conducted illustrating the case of 29 years old man with Graves' disease, hypokalemic paralysis and respiratory failure.

Keywords: hyperthyroidism, hypokalemia, periodic paralysis.

PARALISIA PERIÓDICA HIPOCALÉMICA TIROTÓXICA

Resumo

A parálise hipocalémica tirotóxica considerou-se uma patologia exclusiva da Ásia, mais as migrações tem permitido a transmissão genética da condição para América Latina. A entidade apresenta-se frequentemente em homens e relaciona-se com alterações no transporte do potássio associadas ao excesso da circulação de hormônios da tireóides. Se faz uma revisão da literatura com o caso de um homem de 29 anos com doença de graves, parálise hipocalémica e insuficiência respiratória.

Palavras chave: hipertireoidismo, hipocalemia, parálise periódica.

Introducción

Ante un episodio de debilidad muscular flácida aguda, las posibles causas pueden estar relacionadas a trastornos neurológicos, metabólicos o renales (1). Entre las etiologías metabólicas se encuentran dos grupos: la parálisis periódica hipocaliémica secundaria a entrada intracelular de potasio desde el espacio extracelular con un potasio total normal y las parálisis hipocaliémicas no periódicas debido a un déficit de potasio corporal total. Dentro las parálisis periódicas hipocaliémicas secundarias a entrada intracelular de potasio se encuentran: la parálisis periódica hipocaliémica familiar, la parálisis hipocaliémica esporádica y la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica (2, 6, 9, 12). Esta última descrita a principios del siglo XIX por Charcot y Moebius al reportar un caso de paraparesia en asociación con tirotoxicosis. Se consideró inicialmente una patología exclusiva de Asia (22), pero la migración hacia América desde el oriente europeo a través del estrecho de Bering desde tiempos remotos (25) ha permitido la transmisión genética de la enfermedad a Latinoamérica. A pesar de la mayor incidencia de estados tirotóxicos en mujeres, la presentación de hipocaliémica tirotóxica es más frecuente en hombres, la prevalencia de episodios de debilidad mayor llega hasta al 10% en hombres asiáticos jóvenes y Latinos con tiroiditis (3, 4, 7, 8).

Caso clínico

Acude al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva-Huila, un hombre de 29 años de edad, hijo de padre hipotiroideo, mestizo, quien el día anterior había realizado actividad deportiva en horas de la tarde, con cuadro clínico de 11 horas de evolución consistente en paresia de miembros inferiores que evolucionó a paraplejía y posteriormente a cuadriplejía. Al examen físico presentaba esfuerzo respiratorio, fuerza de 1/5 en las cuatro extremidades e hiporreflexia generalizada sin compromiso sensitivo. Laboratorios: hemograma normal, Na 160mmol/L, Cl 110mmol/L, K 0.68mmol/L, Ca 0.95mmol/L. Electrocardiograma con aplanamiento de onda T, onda U, intervalo Qtc: 500mseg. Requirió soporte ventilatorio y fue trasladado a la Unidad de Cuidado Intensivo donde se realizó corrección de potasio durante 24 horas con recuperación de la fuerza muscular. Su TSH fue <0.05uUI/ml y su T4 libre 30.7pmol/L (VR: 9-10 pmol/L), anticuerpos antioglobulina negativos, anticuerpos antimicrosomales positivos, gammagrafía de tiroides que reporta bocio difuso hipercaptante con índice de cap-

tación de 33. Al egreso se maneja con anti-tiroideos, betabloqueadores y gluconato de potasio oral. Se indica manejo con yodo radiactivo y cuatro meses después de la yodo terapia se torna hipotiroideo normalizando su nivel de TSH al recibir 125 mcg de levotiroxina diaria sin presentar nuevos episodios de hipocaliemia o parálisis.

Discusión

La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica es una rara pero grave complicación de la tirotoxicosis, convirtiéndose en una verdadera urgencia metabólica reversible. Se presenta en personas con susceptibilidad genética y se caracteriza por la presencia de debilidad muscular, hipocaliemia y tirotoxicosis (6, 7, 11). La causa más frecuente es la enfermedad de Graves, pero también ha sido reportada en el bocio nodular tóxico, tirotoxicosis inducida por yodo, adenoma tiroideo tóxico, tumores hipofisarios productores de TSH, dosis elevadas de tiroxina, tirotoxicosis inducida por amiodarona y más recientemente por la presencia de levotiroxina en pastillas para adelgazar (1, 3, 12). La patogénesis permanece controversial, con varios hallazgos que pueden contribuir aisladamente o en conjunto con la hipocaliemia (23). Se describe una redistribución rápida y masiva de potasio del espacio extracelular al intracelular por aumento en la actividad de la bomba 3Na/2K ATPasa con disminución del flujo de potasio al espacio extracelular. Estudios han encontrado polimorfismos de un único nucleótido en genes que codifican la bomba Na/K ATPasa, haciéndola más sensible a estímulos de hormonas tiroideas. La bomba Na/K ATPasa es activada directamente por las hormonas tiroideas e indirectamente por condiciones que se presentan en estado de tirotoxicosis como el aumento del tono adrenérgico mediado por el receptor β_2 (14) y el hiperinsulinismo (17). Las hormonas tiroideas por sí mismas activan e incrementan la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos (18). La testosterona también promueve el ingreso de potasio al interior de la célula lo que podría explicar la mayor prevalencia en hombres (19). Mutaciones en el gen KCNJ18 que se encuentra en el cromosoma 17p11.1-2, que codifica el canal rectificador de potasio Kir2.6 (transcripcionalmente regulado por T3); implicado en el transporte del potasio intracelular e igualmente hacia al espacio extracelular, hacen que su función esté ausente agravando aún más la hipocaliemia, confiriendo susceptibilidad a sufrir parálisis hipocaliémica tirotóxica (11, 21). De esta forma, la susceptibilidad individual relacionada a estas condiciones genéticas en un estado de exceso de hormonas tiroideas originan las diferentes manifestaciones de presentación de la enfermedad. Además,

se ha demostrado en el músculo estriado y cardíaco que la actividad de la bomba calcio ATPasa presente en el retículo sarcoplásmico, esta disminuida, permitiendo un retardo en la eliminación del calcio presente en el citoplasma, contribuyendo a la parálisis (11). Los ataques de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica pueden ser desencadenados por periodos de ejercicio intenso, la ingestión de dieta rica en carbohidratos o alcohol, trauma, estrés, exposición al frío, infección y fármacos como: diuréticos perdedores de potasio, insulina, amiodarona, beta miméticos, adrenalina, corticoides, piridostigmina, cosintropina y pilocarpina (6, 20). La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica afecta principalmente a varones entre la segunda y cuarta década de vida (8), puede estar precedida de pródromos con calambres, rigidez y mialgias en miembros inferiores (6). La debilidad muscular en la mayoría de ocasiones presenta un patrón característico de inicio en miembros inferiores con progresión ascendente (9) y menor compromiso de miembros superiores, en un rango que va desde leve paresia a parálisis flácida. La recuperación ocurre primero en los músculos que fueron últimamente afectados, en un periodo de tiempo entre 3 a 72 horas (2). El compromiso de motoneurona superior y de músculos respiratorios es raro, pero puede ser fatal (24). Hay hiporreflexia o arreflexia paradójica en un paciente que muestra signos de hipertiroidismo. La sensibilidad, las facultades mentales, las funciones vesicales e intestinales, son raramente afectadas (6, 14). Las manifestaciones cardíacas como taquiarritmias (más frecuente taquicardia sinusal), cardiomiopatía inducida por taquicardia, hipertensión pulmonar y bloqueo auriculoventricular de primer grado, pueden llevar a falla cardíaca (6, 15). Los signos clásicos de hipertiroidismo, como bocio, la pérdida de peso, aumento de tránsito intestinal, temblor, taquicardia, sudoración, piel caliente o exoftalmopatía se identifican en cerca del 90% de los pacientes, siendo su presentación leve^{1,3,9}. En el servicio de urgencias se reportan como signos más constantes, la hipertensión arterial sistólica y la taquicardia (26). Los hallazgos de laboratorio incluyen niveles bajos de potasio, los cuales reflejan la gravedad de la parálisis, pero no de la tirototoxicosis (8), TSH baja y T3, y T4 normales o elevadas, hipofosfatemia, hipercalcúria e hipomagnesemia (2, 4, 6). La fosfatasa alcalina y la creatinina se elevan en el 60% de los casos, en especial en aquellos de parálisis relacionada al ejercicio (27). La electromiografía muestra alteraciones en el ataque agudo de parálisis, con disminución en la duración y reducción de la amplitud de los potenciales de acción (6). El electrocardiograma muestra cambios típicos de hipocaliémia (28), con PR prologando de forma paradójica en un paciente taquicárdico (2), el paro cardíaco y la fibrilación ventricular son infrecuentes

pero potencialmente fatales (5). Otras pruebas como anticuerpos anti receptor de TSH (TRAb), antimicrosomales, anti tiroglobulina, la ecografía y la gammagrafía tiroidea pueden ser necesarias para el diagnóstico etiológico y una aproximación más exacta del tratamiento (3). Se deben tener presente los siguientes diagnósticos diferenciales: síndrome de Guillain-Barré (5), síndrome de Eaton-Lambert, Miastenia gravis (relación con hipertiroidismo de 2 a 17%), esclerosis múltiple, envenenamientos (dietilen glicol, metales pesados, toxina de *Clostridium botulinum*) aldosteronismo primario, neuropatías desmielinizantes y miopatías (10, 29, 30).

El tratamiento de parálisis hipocaliémica periódica tirotóxica, se basa en 4 objetivos: terapia de emergencia, prevención de la recurrencia, determinar la causa del hipertiroidismo, y finalmente la terapia definitiva (15). Se ha demostrado que la corrección definitiva del estado tirotóxico evita la aparición de nuevos episodios de parálisis (4). La terapia de emergencia se debe instaurar rápidamente con el objeto de prevenir arritmias potencialmente fatales, prevenir el fallo respiratorio y revertir la parálisis muscular (2). El objetivo es llevar el potasio a rango de seguridad y no a la normalidad, dado que una vez revertida la parálisis, hay liberación de potasio desde las células, evitando la hiperpotasemia de rebote. Las infusiones intravenosas de potasio se inician a 10 mEq/h, hasta que aparezcan las primeras señales de movimiento, excepto cuando hay complicaciones cardiopulmonares en donde se pueden requerir dosis de hasta 40 mEq/hora, observando que dosis de 120 mEq en total son suficientes, para reestablecer hipocaliemias severas a niveles seguros (30). Los beta bloqueadores no selectivos también han sido utilizados como tratamiento en conjunto a la suplencia de potasio, para disminuir la parálisis sin efecto de hiperpotasemia de rebote, al frenar el estímulo hiperadrenérgico bloqueando el secuestro intracelular de potasio y disminuyendo la conversión de T4 a T3 e incluso ha sido utilizado como único tratamiento (31). No hay una dosis recomendada exacta, se han realizado estudios con 3mg/kg de propranolol vía oral como único tratamiento, corrigiendo la hipocalemia en aproximadamente 2 horas, pero en general se requiere dosis más bajas comprendidas entre 20 a 40 mg vía oral 3 a 4 veces al día (33). Se deben continuar hasta que el estado hipertiroideo sea resuelto (1, 4), dado que las recurrencias pueden aparecer hasta en el 62.2% en los 3 primeros meses en pacientes que no hayan logrado su estado eutorideo (32). No es de utilidad el uso de beta bloqueadores selectivos. La acetazolamida puede precipitar ataques, por lo tanto debe evitarse (9, 32). A pesar del beneficio potencial de los glucocorticoides, su uso es

limitado a la prevención de síntomas oculares en pacientes con conocida oftalmopatía por enfermedad de Graves, el riesgo de hiperglucemia e hiperinsulinismo podría agravar la hipopotasemia e incrementar la actividad de bomba Na/K ATPasa (10, 14). La prevención secundaria de recurrencias se hace con propranolol, cambios en el estilo de vida (evitar consumo de comidas ricas en carbohidratos, sal, alcohol y evitar realizar ejercicio extremo) (4). Lograr el diagnóstico etiológico del hipertiroidismo es importante para establecer un estado eutiroideo definitivo, utilizando fármacos anti-tiroideos, cirugía o yodo radiactivo, estos dos últimos procedimientos indicados en enfermedad de Graves, adenoma multinodular y adenoma tóxico (8).

Conclusiones

El creciente número de reportes de casos en hispanos de parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica, nos lleva a tener presente esta patología entre los diagnósticos diferenciales de parálisis flácida en el servicio de urgencias, que puede presentarse sin síntomas y signos de tirotoxicosis, siendo una condición potencialmente fatal como lo encontramos en nuestro caso que estuvo asociado a falla ventilatoria, pero reversible al corregir la hipopotasemia y la tirotoxicosis (16).

Bibliografía

- Lin Shih-Hua. Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(1):99-105.
- Frantchez V, Valiño J, Carracelas A, Dufrechou C. Parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1427-1430.
- Dias da Silva MR; Chiamolera MI; Kasamatsu TS; Cerutti JM; Maciel R MB. Parálisis periódica hipocalémica tirotóxica, una urgência endocrina: revisao do quadro clínico e genético de 25 pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:196-215.
- Kung A WC. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Diagnostic Challenge. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(7):2490-2495.
- Wong P. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: a case series. *Can J Emerg Med* 2003;5(5):353-355.
- Abbasi B, Sharif Z, Sprabery LR. Hypokalemic Thyrotoxic Periodic Paralysis with Thyrotoxic Psychosis and Hypercapnic Respiratory Failure. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2010;340:147-153.
- Ryan DP, Dias da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung A WC, et al. Mutations in Potassium Channel Kir2.6 Cause Susceptibility to Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis. *Cell.* 2010;140(1): 88-98.
- Castillo-Ramírez A, Velázquez-Figueroa JM, Rosales-Salyano VH, Ochoa-Hein E. Parálisis hipocalémica tirotóxica. Informe de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2011;74(2):87-91.
- Zumo LA, Terzian C, Brannan T. thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis in a Hispanic male. *J Natl Med Assoc.* 2002; 94:383-386.
- Thompson MP, Pinckard JK. A Rare Case of Thyrotoxic Periodic Paralysis Presenting to the Medical Examiner. *Am J Forensic Med Pathol* 2011;32: 232-235.
- Rolim AL, Lindsey SC, Kunii IS, Fujikawa AM, Fernando A. Soares, Chiamolera MI, Maciel R MB, Dias da Silva MR. Ion channelopathies in endocrinology: recent genetic findings and pathophysiological insights. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:673-681.
- Chou H-K, Tsao Y-T, Lin S-H. An Unusual Cause of Thyrotoxic periodic Paralysis: Triiodothyronine-Containing Weight Reducing Agents. *Am J Med Sci* 2009;337(1):71-73.
- Lin S-H, Chu P, Cheng C-J, Chu S-J, Hung Y-J, Lin Y-F. Early diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis: Spot urine calcium to phosphate ratio. *Crit Care Med.* 2006;34:2984-2989.
- Tessier JJ, Neu SK, Horning KK. Thyrotoxic Periodic Paralysis (TPP) in a 28-Year-Old Sudanese Man Started on Prednisone. *J Am Board Fam Med* 2010;23:551-554.
- Drakaki A, Habib M, Sweeney AT. Hypokalemic Periodic Paralysis due to Graves Disease. *The American Journal of Medicine* 2006;122: e5-e6.
- Ovadia S, Zubkov T, Kope I, Lysy L. Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis in a Philippine Man. *IMAJ* 2006;8:579-580.
- Clausen T, Everst M. Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. *Kidney International,* 1989;35: 1-13.
- Ginsberg AM, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Triiodothyronine-induced Thyrotoxicosis Increases mononuclear leukocyte β -adrenergic receptor density in man. *J Clin Invest.* 1981;67:1785-1791.
- Guerra M, Rodriguez del Castillo A, Battaner E, Mas M. Androgens stimulate preoptic area Na⁺K⁺-ATPase activity in male rats. *Neurosci Lett.* 1987;78:97-100.
- Pompeo A, Nepa A, Maddestra M, Feliziani V, Genovesi N. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: an overlooked pathology in western countries. *European Journal of Internal Medicine.* 2007;18:380-390.
- Dassau L, Conti LR, Radeke CM, Ptáček LJ, Vandenberg CA. Kir2.6 Regulates the Surface Expression of Kir2.x Inward Rectifier Potassium Channels. *The Journal of Biological Chemistry.* 2011;286:9526-9541.
- García-Martín A, García-Castro JM, Cortés-Berdonces M, Varsavsky M, Torres Vela E. Thyrotoxic periodic paralysis: An increasingly common complication of hyperthyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):394-400.
- Lin Shih-Hua, Huang Chou-Long. Mechanism of Thyrotoxic Periodic Paralysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23: 985-988.
- Liu Ye-Chong, Tsai Weng-Sheng, Chau Tom, Lin Shih-Hua. Acute Hypercapnic Respiratory Failure due to Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Am J Med Sci* 2004;327(5):264-267.
- Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM. Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes.* 1991;40:161-165

- 25 Lin Yuh-Feng, Wu Chia-Chao, Pei Dee, Chu Shi-Jye, Lin Shih-Hua. Diagnosing Thyrotoxic Periodic Paralysis in the ED. *Am J Emerg Med.* 2003;21:339-342.
- 26 Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med.* 1999;159:601-606.
- 27 Boccalandro C, Lopez L, Boccalandro F, Lavis V. Electrocardiographic changes in thyrotoxic periodic paralysis. *The American Journal of Cardiology.* 2003;91: 775-777.
- 28 Gaul C, Leonhardt G, Spens A, Schneyer U, Zierz S. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis (HTPP). Rare differential diagnosis in case of acute tetraparesis in Europe. *Med Klin (Munich).* 2005 Sep 15;100(9):583-586.
- 29 Rhee EP, Scott JA, Dighe AS. Case 4-2012: A 37-Year-Old Man with Muscle Pain, Weakness, and Weight Loss. *N Engl J Med* 2012;366:553-60.
- 30 Tassone H, Moulin A, Henderson SO. The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *The Journal of Emergency Medicine.* 2004;26:157-161.
- 31 Hsieh M-J, Lyu R-K, Chang W-N, Chang K-H, Chen C-M, Chang H-S, Wu Y-R, Chen S-T, Ro L-S. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. *European Journal of Neurology.* 2008;15: 559-564.
- 32 Pothiwala P, Levine SN. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Review. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2010;25(2):71-77.