

Parálisis periódica hipokalémica tirotóxica: reporte de un caso y revisión tema

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: a case report and review of the literature

Sandra Milena Acevedo Rueda, MD *

Luz Ángela Rincón Albarrán, MD §**

Resumen

Se expone el caso de un hombre de 20 años quien consultó a urgencias por un cuadro de 2 horas de parestesias y pérdida de la fuerza muscular en los miembros inferiores, hasta tener incapacidad completa para incorporarse desde una silla. Cinco episodios similares, matutinos, leves, de corta duración, con resolución espontánea, durante los últimos dos meses. Cuatro meses antes había estado presentando palpitaciones, pérdida de 12 kilos de peso con polifagia, sensibilidad al calor, defecación abundante y temblor fino en las manos. Se documentó y corrigió hipokalemia. Se confirmó enfermedad de Graves dando tratamiento con propanolol y 20 mCi de I 131. La parálisis periódica hipokalémica tirotóxica (PPHT) es una emergencia y puede presentarse desde debilidad muscular de predominio proximal hasta una parálisis completa con riesgo de muerte secundario a hipokalemia severa. El diagnóstico se confirma con la presencia de signos clínicos y/o bioquímicos de tirotoxicosis asociados a hipokalemia. En la PPHT hay un incremento de actividad de la bomba Na K-ATPasa dado por un aumento en la estimulación beta adrenérgica asociado a un exceso de hormona tiroidea. Los factores precipitantes de crisis de PPHT mas frecuentes son la alta ingesta de carbohidratos y el ejercicio extenuante, aunque existen muchos otros más. Es importante la pesquisa de hipertiroidismo en individuos con parálisis ó debilidad muscular e hipokalemia. Ésta condición se ha descrito principalmente en hombres asiáticos, pero debe ser considerada también en nuestro medio. [Acevedo-Rueda SM, Rincón-Albarrán LA. Parálisis periódica hipokalémica tirotóxica: reporte de un caso y revisión tema MedUNAB 2013; 16(1):39-44].

Palabras clave: Hipokalemia, Parálisis, Debilidad muscular, Hipertiroidismo.

Abstract

We describe a case of a 20 years old man, who consulted to the emergency room for two hours of paresthesias and loss of muscle strength in the lower limbs, until he presented complete inability to rise from a chair. During the last two months, the patient presented five episodes similar to this, in the morning, mild, of short duration, and with spontaneous remissions. Four months earlier he had been having palpitations, loss of 12 kilograms of weight with polyphagia, heat sensitivity, abundant defecation, and tremor. Thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis (PPHT) is an emergency that can occur predominantly from proximal muscle weakness until complete paralysis, with the risk of death secondary to severe hypokalemia. The diagnosis is confirmed by the presence of clinical or biochemical thyrotoxicosis associated with hypokalemia. In PPHT, there is activity increase of the Na K-ATPase pump given by an increase in beta-adrenergic stimulation associated with an excess of thyroid hormone. Common precipitating factors are a high carbohydrate intake and strenuous exercise, although there are many others. It is important to ask for hyperthyroidism in individuals with paralysis or muscle weakness and hypokalemia. This condition has been described mainly in Asian men, but should be considered also in our country. [Acevedo-Rueda SM, Rincón-Albarrán LA. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: a case report and review of the literature. MedUNAB 2013; 16(1):39-44].

Keywords: Hypokalemia, paralysis, Muscle weakness, Hyperthyroidism.

* Estudiante programa de especialización en Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

§ Médico de Urgencias, Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lulle, Floridablanca, Colombia.

Correspondencia: Dra. Acevedo, Campus El Bosque, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Campus el Bosque, Calle 157 N°19-55 Cañaveral Parque, Floridablanca, Colombia. E-mail: sacevedo3@unab.edu.co

Artículo recibido: 28 de febrero de 2013, Aceptado: 19 de julio de 2013.

Introducción

La Parálisis Periódica Hipokalémica Tirotóxica (PPHT) es una entidad poco frecuente en nuestro medio, potencialmente letal; que se presenta como una complicación de un estado hipertiroideo, enfermedad de *Graves*, tiroiditis, adenoma tóxico, bocio nodular tóxico, tirotoxicosis facticia o un tumor de hipófisis secretor de TSH; aunque también puede presentarse en personas con tirotoxicosis silente. Es una complicación más frecuente en hombres y en individuos de ascendencia asiática, aunque cada vez hay más casos en sujetos de otras razas.

LA PPHT se caracteriza por episodios de pérdida súbita de la fuerza muscular de predominio proximal que puede ocasionar parálisis completa de extremidades. A pesar de que su diagnóstico requiera hipokalemia o hipokaliemia en presencia de hipertiroidismo, los niveles hormonales no guardan relación con la sintomatología de los pacientes.

A continuación se presenta un caso procedente de Floridablanca (Santander, Colombia) y una revisión bibliográfica realizada a través de la base de datos Pubmed con las palabras clave: Thyrotoxic, hypokalaemic, periodicparalysis.

Presentación del caso

Un hombre de 20 años, quien labora como conductor de transporte público, es llevado por sus familiares al servicio de urgencias por presentar desde hace 2 horas parestesias en las extremidades, mialgias y pérdida de la fuerza muscular de predominio proximal que le ocasiona incapacidad completa para incorporarse.

20 días previos a la consulta el paciente presentó episodios matutinos (5 en total) de varias horas de duración de parestesias en el tronco y las extremidades, mialgias y posterior pérdida parcial de la fuerza muscular de los miembros inferiores, con dificultad moderada para la marcha con remisión completa y espontánea de los síntomas.

Asociado al cuadro, refería dos meses con palpitaciones, polifagia paradójica, sensibilidad al calor, temblor fino en las manos, defecación abundante, pérdida de aproximadamente 12 kilos de peso, adinamia marcada y fatiga. El paciente no consume tabaco o alcohol. Tiene un antecedente materno de enfermedad de *Graves*, que recibió tratamiento con I-131.

Al examen físico, la tensión arterial fue de 145/88mmHg, la frecuencia cardíaca de 118 lpm, la frecuencia respiratoria de 17 por minuto, la temperatura de 36.5°C, la saturación de oxígeno de 98%, presenta rubicundez, *Von Graefe* bilateral, bocio difuso y temblor fino en manos. Fuerza muscular grado 1/5 en miembros inferiores e hiporeflexia. Exámenes con evidencia de Hipokaliemia severa (1.9meq/L), hipomagnesemia leve (1.56meq/L) y tirotoxicosis

bioquímica (TSH 0.006 mUI/L, T4 libre 4,6 ng/dl, T3 Total 511ng/dL), CPK 50U/L, EKG taquicardia sinusal. Se hizo diagnóstico de enfermedad de *Graves*, parálisis periódica hipokalémica tirotóxica y orbitopatía tiroidea autoinmune leve sin actividad según EPAC (Escala de Puntuación de Actividad Clínica). El cuadro agudo se resolvió con reposición de potasio.

La presencia de signos clínicos y bioquímicos de tirotoxicosis asociada a hipokalemia en el escenario planteado, confirmó el diagnóstico de PPHT.

El paciente fue valorado por un neurólogo clínico quien no consideró efectuar intervenciones adicionales.

El servicio de endocrinología solicitó gammagrafía tiroidea, la cual mostró aumento global del tamaño de la glándula tiroidea con alto índice de captación de Tc99m, todo lo anterior sumado a la orbitopatía, TSH suprimida y hormonas tiroideas elevadas, cuadro indicativo de Enfermedad de *Graves-Basedow* asociado a parálisis periódica hipokalémica, se indicó terapia con Iodo I131 y propanolol, con remisión total de los episodios de debilidad muscular y del hipertiroidismo.

Epidemiología

La PPHT tiene una incidencia en la población caucásica que va desde el 0,1 al 0,2% de los pacientes con hipertiroidismo,¹ comparado con una incidencia de 1,8 a 13% en población asiática y polinesia con tirotoxicosis que haría pensar en un componente genético predisponente.²

La edad de inicio de los síntomas de PPTH se encuentra alrededor de los 20 a 40 años en el 80% de los pacientes, aproximadamente.²

En estudios de otros países los hombres de origen japonés con PPHT la tirotoxicosis, guarda una proporción hombre mujer de 76:1.³

Patogenia

Los mecanismos fisiopatológicos de la PPHT aún no han sido de todo esclarecidos; la hipokalemia que se produce parece no ser atribuible a una depleción de las reservas de potasio corporal sino a una transferencia masiva de potasio al interior de la célula.

La actividad de la bomba Na K-ATPasa se encuentra aumentada en individuos con PPHT. Un aumento en la estimulación beta adrenérgica asociado a un exceso de hormona tiroidea lleva a una mayor activación de la bomba, dando paso a una hiperpolarización de la membrana muscular y por ende, la fibra muscular esquelética será difícilmente excitable.⁴

De igual forma, se ha documentado hiperinsulinismo y resistencia a la insulina en pacientes con ésta entidad y una mayor susceptibilidad a la acción de norepinefrina e insulina en respuesta a la hipokalemia. La insulina aumenta la activación de la bomba Na-K ATPasa, lo que contribuye a una adicional entrada de potasio al interior de la célula; motivo por el cual la ingesta de altas cantidades de carbohidratos es uno de los factores desencadenantes de las crisis de debilidad o de parálisis muscular.⁵

Los niveles de creatinfosfokinasa se encuentran elevados en las dos terceras partes de pacientes con PPHT, particularmente en quienes los ataques de parálisis son precipitados por el ejercicio y en los ataques severos, puede presenciarse rabdomiólisis.³

El ejercicio promueve la liberación de potasio desde el músculo esquelético mientras el estado de reposo facilita el flujo de iones K^+ , lo que explica el por qué los períodos de parálisis se resuelven cuando se suspende el ejercicio.⁶

Los niveles de testosterona también podrían estar fuertemente involucrados en la fisiopatología de ésta condición. Se observa una mayor incidencia en población masculina joven, en modelos animales se observa incremento de la actividad de la bomba Na-K ATPasa en presencia de andrógenos circulantes.⁷

Los pacientes con PPHT pueden cursar con hipomagnesemia debido a que en presencia de la liberación de catecolaminas liberadas durante el estrés, hay una transferencia de magnesio hacia el espacio intracelular y con hipofosfatemia por el transporte de iones fosfato hacia el interior de la célula que usualmente acompaña el transporte de potasio.⁸

Predisposición genética

Existe una entidad similar a la PPHT, denominada parálisis periódica hipokalémica familiar (PPHF) donde se

encuentran mutaciones en el gen del canal de calcio del músculo esquelético CACNA1S y en el canal de sodio del músculo esquelético sCN4A y que no están presentes en los pacientes con PPHT.⁹ En pacientes con PPHT en población del sur de la China se han encontrado algunos polimorfismos de nucleótido único (SNP), de la subunidad de Cav1.1 del canal de calcio tipo L, también llamado canal de calcio voltaje dependiente o canal de calcio sensible a dihidropiridinas. La ubicación de dichos SNP's cerca o en el gen de los elementos respondedores de hormona tiroidea (TRES) afectaría la afinidad de la unión y la estimulación de la hormona en el gen Cav1.1.¹⁰

Se ha observado en población caucásica, brasilera y de Singapur una mutación en el gen que codifica para el Kir2.6 (una porción del canal de potasio que se expresa en el músculo esquelético) es regulada transcripcionalmente por las hormonas tiroideas y¹¹ estudios recientes asociaron una variante genética rs623011 en el cromosoma 17q24.3 que podría reducir la transcripción de Kir2.1 y el canal Kir en el músculo esquelético independiente de la hormona tiroidea.¹²⁻¹³ También se han encontrado mutaciones polimorfismos variantes en el gen KCNE3 Arg83His gen del canal de potasio.¹⁴

Presentación clínica

La PPHT es una emergencia, puede ir desde debilidad muscular de predominio proximal (más en los miembros inferiores que superiores) hasta una parálisis completa con riesgo de muerte por parálisis bulbar, parálisis de músculos respiratorios o arritmias cardíacas potencialmente fatales (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, bloqueo AV de segundo grado o paro cardíaco).⁷ Se ha observado en las diferentes series de casos, mayor presencia en hombres jóvenes de 20 a 40 años y múltiples factores precipitantes de las crisis en PPHT, entre los más frecuentes están la alta ingesta de carbohidratos, el ejercicio extenuante y el consumo de alcohol.¹⁵⁻¹⁶

Tabla 1. Desencadenantes de crisis en PPHT.

Alta ingesta de carbohidratos
Ejercicio extenuante
Alcohol
Alto consumo de sal
Estrés emocional
Trauma
Exposición a altas ó bajas temperaturas
Infecciones
Medicamentos (insulina, diuréticos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, acetazolamida, estrógenos, corticoides)
Menstruación
Diarrea

Tabla 2. Características clínicas de los ataques en PPHT.

Generalmente, en hombres jóvenes
Principalmente, entre los 20 a 40 años
Debilidad muscular o parálisis, de predominio proximal
Ocurren en altas horas de la noche o temprano en la mañana
Mayor compromiso en los miembros inferiores
Crisis de hasta 72 horas de duración
Puede haber compromiso de los reflejos osteotendinosos
No hay alteración sensitiva
Presencia acompañada de tirotoxicosis clínica o silente
Historia familiar de tirotoxicosis

El interrogatorio es clave para el diagnóstico de PPHT. Típicamente hay ausencia de historia familiar de episodios similares y los episodios de debilidad muscular usualmente tienen una duración de horas hasta incluso días (en horas de la mañana, parálisis nocturna o episodios de 72 horas de evolución) pueden cursar con hiporeflexia o arreflexia, generalmente sin pérdida de la sensibilidad.

Es importante identificar al triada clásica de parálisis flácida, signos de tirotoxicosis (temblor, pérdida de peso, polifagia paradójica, abundante defecación, palpitaciones, sensibilidad al calor, fatiga) e hipokalemia, aunque incluso ha habido casos de PPHT con tirotoxicosis silente.⁷

Característicamente estos pacientes dejan de experimentar las crisis una vez retornan a su estado eutiroideo.¹⁷

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar diagnóstico diferencial de la PPHF con manifestación antes de los 20 años de edad, con antecedentes

familiares sin predominancia de sexo y otras causas de debilidad muscular e hipokalemia.

Pruebas diagnósticas de apoyo

Los pacientes con PPHT, tienen los ataques en un estado hipertiroides con elevación de tiroxina sérica (T4 sérica) y bajos niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH), aunque pacientes con triyodotironina (T3 total) elevada y T4 normal han sido reportados.¹⁷

El grado de hipokaliemia generalmente se relaciona con la severidad de síntomas pero no con el nivel de tirotoxicosis. Puede existir hipokalemia leve hasta hipokalemia muy severa como 1.1 meq/L.³

Se presenta también hipofosfatemia debido al intercambio de fósforo que acompaña el transporte de potasio e hipomagnesemia debido a un intercambio intracelular de magnesio secundario a catecolaminas endógenas liberadas

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de debilidad o parálisis muscular.

Parálisis hipokalémica familiar idiopática
Hiperaldosteronismo primario (Síndrome de <i>Conn</i>)
Intoxicación por bario
Abuso de hormona tiroidea
Crisis miasténica
Miopatías metabólicas
Hipokaliemia secundaria a enfermedades gastrointestinales
Síndrome de <i>Bartter</i>
Síndrome de <i>Gitelman</i>
Acidosis tubular renal
Botulismo
Mielopatía aguda (Mielitis transversa)

durante el ejercicio, más que a la depleción de reservas de magnesio corporal.³ Usualmente el equilibrio ácido-base de los pacientes con PPHT es normal.

En el electrocardiograma el hallazgo más frecuente es la taquicardia, que predomina en el paciente con tirotoxicosis. Entre otros se encuentra: fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, asistolia y paro cardíaco.¹⁸

En la electromiografía se observan potenciales eléctricos de baja amplitud sin cambios luego de una dosis baja de epinefrina, y aunque los hallazgos de biopsia muscular y electromiografía son similares a los de los pacientes con PPHF, estos estudios son a menudo innecesarios.¹⁹

Los niveles de creatinfosfokinasa total también se han visto elevados en dos terceras partes de los pacientes con PPHT, particularmente en aquellos en que las crisis son desencadenadas por el ejercicio y en casos severos se ha reportado rabdomiólisis.³

Tratamiento

Es mandatorio la corrección a un estado eutiroideo con el fin de prevenir nuevos episodios de parálisis. La administración de Iodo I-131 es la terapia definitiva para evitar la recurrencia de las crisis, aunque en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o historia de arritmias significativas debería evitarse, pues podría eventualmente provocar hipertiroidismo o tiroiditis transitoria; en ellos será útil el uso de tionamidas.

Sin embargo, el reemplazo del nivel de potasio sérico es lo más importante para evitar complicaciones cardiopulmonares potencialmente fatales; un estrecho monitoreo cardiopulmonar es esencial en todos los pacientes durante la observación y el tratamiento.

La corrección de la hipokaliemia debe hacerse con precaución, debido al riesgo de hiperkaliemia de rebote al liberarse gran cantidad de potasio y fosfato del interior de las células hacia la circulación. Si se presenta hipomagnesemia se recomienda su corrección.²⁰

El propanolol se usa en casos en que el reemplazo de potasio no es suficiente para la resolución de la crisis. Parece ser que el propanolol revierte la estimulación de la bomba Na-K ATPasa y por tanto disminuye el transporte de iones K al espacio intracelular.²¹

De igual forma, en casos de refractariedad, el tratamiento quirúrgico para PPHT ha demostrado ser una terapia eficaz y definitiva sin haberse encontrado aún casos de recurrencia a largo plazo.²²

Un nuevo estado hipertiroideo puede hacer reaparecer una crisis, por lo que estos pacientes requieren controles periódicos y uso de propanolol, hasta que pueda normalizarse el estado de hipertiroidismo. Se debe insistir en evitar factores precipitantes como dietas altas en carbohidratos, altas en sodio, consumo de alcohol o ejercicio fatigante.

Aunque la acetazolamida y diclorfenamida, inhibidores de la anhidrasa carbónica son usadas en PPHF no están indicadas en PPHT, así como tampoco la espironolactona.

Conclusiones

La PPHT es una complicación frecuente en países de Asia, aunque se presenta cada vez más en países del occidente. Predomina en hombres jóvenes, quienes aquejan síntomas de debilidad muscular con tirotoxicosis clínica o bioquímica. Debido a que es una entidad potencialmente fatal, la reposición de potasio debe administrarse en el estado agudo para prevenir arritmias cardíacas, pero es el estado eutiroideo su tratamiento definitivo. Debería realizarse un perfil hormonal tiroideo a todo paciente masculino, joven, con cuadro de parálisis o debilidad muscular asociado a hipokalemia.

Conflictos de interés

Las autoras declaran libremente no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Pichon B, Lidove O, Delbot T, Aslangul E, Hausfater P, Papo T. Thyrotoxic periodic paralysis in Caucasian patients: A diagnostic challenge. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 372-4.
2. Alkaabi JM, Mushtaq A, Al-Maskari FN, Moussa NA, Gariballa S. Hypokalemic periodic paralysis: a case series, review of the literature and update of management. *Eur J Emerg Med*. 2010 Feb; 17(1):45-7.
3. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999; 159:601-6.
4. Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun; 23(6):985-8.
5. Chan A, Shinde R, Chow CC, et al. Hyperinsulinaemia and Na⁺, K⁺-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:213.
6. Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2490-2495.
7. Guerra M, Rodríguez del Castillo A, Battaner E, Mas M. Androgens stimulate preoptic area Na⁺,K⁺-ATPase activity in male rats. *Neurosci Lett* 1987; 78:97.

8. Rolim AL, Lindsey SC, Kunii IS, Fujikawa AM, Soares FA, Chiamolera MI, Maciel RM, Silva MR. Ion channelopathies in endocrinology: recent genetic findings and pathophysiological insights. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Nov; 54(8):673-81.
9. Maciel RM, Lindsey SC, Dias da Silva MR. Novel etiopathophysiological aspects of thyrotoxic periodic paralysis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 May; 10;7(11):657-67.
10. Kung AWC, Lau KS, Fong GCY, Chan V. Association of novel single nucleotide polymorphisms in the calcium channel α_1 subunit gene (Cav1.1) and thyrotoxic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1340–1345.
11. Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 2010; 140:88.
12. Chu PY, Cheng CJ, Tseng MH, Yang SS, Chen HC, Lin SH. Genetic variant rs623011 (17q24.3) associates with non-familial thyrotoxic and sporadic hypokalemic paralysis. *Clin Chim Acta*. 2012 Dec 24; 414:105-8.
13. Cheung CL, Lau KS, Ho AY, Lee KK, Tiu SC, Lau EY, Leung J, Tsang MW, Chan KW, Yeung CY, Woo YC, Cheung EY, Hung VH, Pang HK, Hung CS, Sham PC, Kung AW. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thyrotoxic periodic paralysis at 17q24.3. *Nat Genet*. 2012 Sep; 44(9):1026-9.
14. Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov; 87(11):4881-4.
15. Hsieh MJ, Lyu K, Chang N et al., Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. *The European Journal of Neurology*, 2008; 5 (6): 559–564.
16. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1992; 71:109–120.
17. Orive M, et al. Parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica asociada a hipertiroidismo a T3. *Glánd Tir Paratir* 2011; (20): 24-26.
18. Boccalandro C, Lopez L, Boccalandro F, Lavis V. Electrocardiographic changes in thyrotoxic periodic paralysis. *The American Journal of Cardiology* 2003; 91(6): 775–777.
19. 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(11):2597-600.
20. Alkaabi JM, Mushtaq A, Al-Maskari FN, Moussa NA, Gariballa S. Hypokalemic periodic paralysis: A case series, review of the literature and update of management. *Eur J Emerg Med* 2010; 17(1):45-7.
21. Foppiani L, Cuttica CM, Marugo A, Del Monte P. Parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica: una rara complicanza di una malattia comune. *Recenti Prog Med* 2012; 103(9):333-336.
22. Yi-Chu Lin et al. Surgical treatment for thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: case report. *World J Surg Oncol*. 2012; 10: 21.