

# Tyreotoxická periodická paralýza

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., MUDr. Dana Novotná, Ph.D., MUDr. Helena Schneiderová, MUDr. Jan Papež, MUDr. Martin Jouza

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

Draslík je iont, který se v organismu za normálních podmínek nachází především intracelulárně, přitom přibližně 80 % jeho tělesného množství je v buňkách kosterní svaloviny. V udržování homeostázy draslíku mezi intracelulární a extracelulární tekutinou proto kosterní svalovina sehrává významnou úlohu. Tyreotoxická periodická paralýza (TPP) je potencionálně fatální a vzácnou komplikací hypertyreózy a je charakterizována svalovou slabostí a hypokalemií. Hodnoty acidobazické rovnováhy jsou při TPP normální, průvodním nálezem bývá hypomagnezemie a hypofosfatemie. Pro diagnózu TPP je nezbytné stanovit hladiny hormonů štítné žlázy v krvi. Je uveden klinický případ 17letého chlapce s rozvojem akutní svalové slabosti a hypokalemií. Výsledky dalších laboratorních vyšetření prokázaly u pacienta Graves-Basedowovu chorobu.

**Klíčová slova:** hypokalemie, hypertyreóza, hypokalemická periodická paralýza.

## Thyrotoxic periodic paralysis

The majority of the body potassium is distributed in the intracellular space, and of which about 80% is in skeletal muscle. Movement of potassium in and out of skeletal muscle thus plays a pivotal role in extracellular potassium homeostasis. Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is a potentially lethal and rare complication of hyperthyroidism characterized by recurrent muscle weakness and hypokalemia. Acidobasic status is not impaired, however hypomagnesemia and hypophosphatemia may be also present. The diagnosis of TPP is confirmed on the basis of abnormal thyroid hormones. We describe a case of 17-year-old male who presented with acute onset weakness and hypokalemia. He was subsequently diagnosed with Graves'-Basedow disease.

**Key words:** hypokalemia, hyperthyroidism, hypokalemic periodic paralysis.

## Úvod

Periodická paralýza (PP) je stav charakterizovaný intermitentní svalovou slabostí, přitom intenzita a délka trvání této poruchy je značně variabilní. V období mimo „záchvat“ paralýzy většina nemocných uvádí, že pociťují sníženou svalovou sílu, nevykonnost či projevy myotonie. Ataka PP není nikdy provázena poruchou vědomí nebo poruchami senzitivními. Vzácnou, současně také málo známou komplikací hypertyreózy je hypokalemická PP.

## Popis případu

Sedmnáctiletý chlapec byl rodiči přivezen přímo do nemocnice na kolečkovém křesle, neboť ráno po probuzení pociťoval tak intenzivní

svalovou slabost, že nebyl schopen vstát z lůžka. Při iniciálním klinickém vyšetření byl schopen samostatného, ale nejistého stoje, chůze však nikoliv. Hoch byl afebrilní, eutrofický (tělesná hmotnost 65 kg, výška 175 cm, BMI 21,2 kg/m<sup>2</sup>) a fyzikálnímu vyšetření dominovaly tyto abnormální nálezy: mírné symetrické, na pohmat však nebolestivé zvětšení štítné žlázy; klidová tachykardie (100/min) a vyšší hodnota systolického krevního tlaku (TK 140/60 mmHg/12 cm manžeta/pravá horní končetina/vsedě). Aktivní a pasivní hybnost na horních končetinách nebyla omezena; pasivní hybnost kyčelních, kolenních a hlezenních kloubů byla možná v plném rozsahu a nebyla bolestivá. Palpačně byly svalové partie horních a dolních končetin nebolestivé. Při podrobnější anamnéze

chlapec uváděl, že svalovou slabost a snad až křeče/záškluby pozoruje v posledních 4–6 dnech, přitom maximum těchto potíží bývá ráno; slabost postihovala především svalstvo na přední ploše stehen, v oblasti lýtek vnímal projevy slabosti menší intenzity. Podle chlapcova vyjádření ke zlepšení svalových potíží přispívalo, když se v rámci ranního vstávání snažil na lůžku dolní končetiny několik minut „rozcvíčit“. Potíže s vyprazdňováním moči a stolice chlapec neměl. Rodinná a osobní anamnéza hočila byla bez pozoruhodností, nebýval častěji nemocen, očkovan byl řádně, aktuálně neměl žádnou farmakoterapii a příp. příležitostně užívání návykových látek negoval. Chlapec se učí ve strojním oboru, pracuje převážně ve stoje v dílně, asi 3–4x týdně chodí do posilovny.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.,  
Dolezel.Zdenek@fnbrno.cz, Pediatrická klinika LF MU a FN Brno  
Černopolská 9, 625 00 Brno

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2016; 17(6): 379–382  
Článek přijat redakcí: 27. 9. 2016  
Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2016

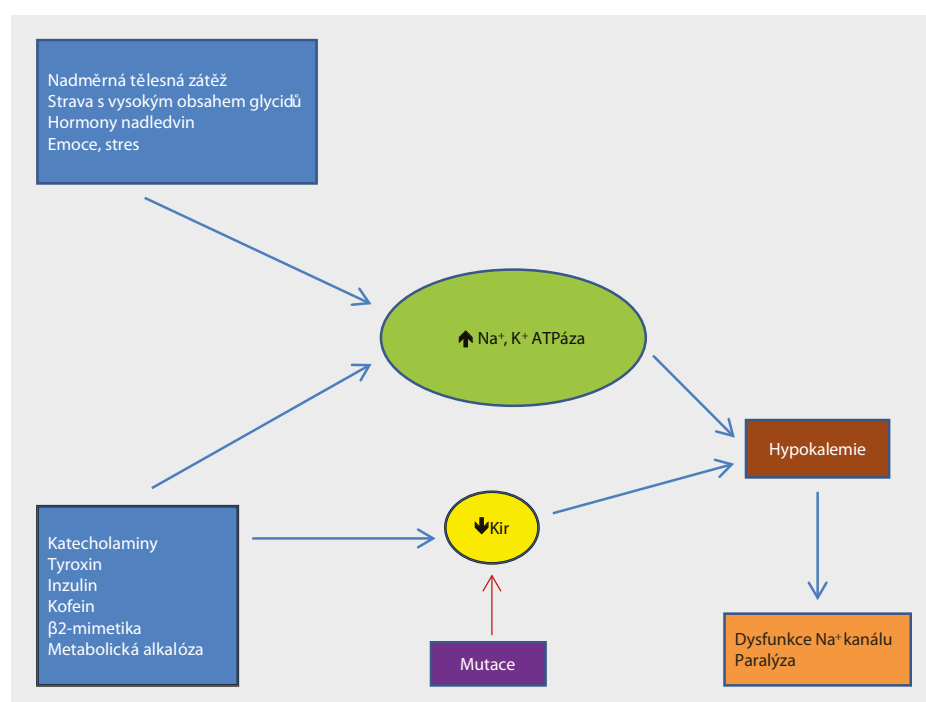
Výsledky širšího spektra laboratorních vyšetření prokázaly hypokalemii (2,8 mmol/l; normální hodnota /N.H./ 3,5–5,1) při normálních hodnotách acidobazické rovnováhy a hraniční magnezemii (0,65 mmol/l; N.H. 0,65–0,9). Značně pozměněné byly sérové koncentrace hormonů vztahujících se k funkci štítné žlázy: TSH < 0,02 mU/l (N.H. 0,27–4,2), volný tyroxin /fT4/ 74,2 pmol/l (N.H. 12–22), celkový trijodotyronin /CT3/ 7,11 nmol/l (N.H. 1,3–3,1). Chemické vyšetření moči a sedimentu bylo s normálním nálezem. V jednorázovém vzorku moči byla stanovena frakční exkrece draslíku a poměr draslík : kreatinin; získané výsledky 5%, resp. 0,6 napovídaly, že příčina hypokalemie je extrarenálního původu. V EKG záznamu nebyly u chlapce prokázány jednoznačné abnormity, pouze změny nespecifické s hraničním prodloužením vlny P (100 ms), intervalu PQ (180 ms) a komplexu QRS (100 ms). Štítná žláza byla při vyšetření ultrazvukem dobře ohraničená s nápadně zvýšeným prokrvením, objem pravého laloku byl 13 ml, levého 9,5 ml. Diferenciálně diagnosticky bylo u chlapce pomýšleno, že se nejspíše jedná o Gravesovu-Basedowovu tyreotoxikózu (GBT), méně pravděpodobná byla diagnóza tyreoiditidy. GBT určily s odstupem získané výsledky dalších vyšetření: protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg; 23,9 kU/l [N.H. 0–115]), protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO; 279,8 kU/l [N.H. 0–34]) a protilátky proti TSH receptoru (TRAK; 24,5 U/l [N.H. 0–1,5]). Při oftalmologickém vyšetření byla prokázána lehká myopie, oční projevy tyreotoxikózy nebyly přítomny.

U chlapce byla úvodním léčebným opatřením substituce draslíkem ( $K^+$ ), který byl podáván formou i.v. infuze. Za 24 hodin od přijetí byl  $K^+$  podáván per os, neboť kalemie byla již při dolní hranici normálního rozmezí hodnot. Kromě korekce hypokalemie bylo u pacienta zahájeno léčebné podávání tyreostatika, neselektivního  $\beta$ -blokátoru a také léčivého přípravku se zvýšeným obsahem hořčíku. Přibližně po 72 hod. od zahájení tyreostatické léčby se subjektivně cítil chlapec dobře, pocity svalové slabosti již neměl, postupně došlo také k poklesu spánkové tachykardie a k normalizaci systolického TK. Při průběžných laboratorních kontrolách byly hodnoty kalemie v normálním rozmezí, došlo také ke vzestupu magnezemie. Opakované kardiologické kontroly zaznamenaly rychlou úpravu iniciálních nespecifických změn EKG záznamu a hospitalizaci tak bylo možno ukončit. Při následných kontrolách v odborné

ambulanci v průběhu tří týdnů neudával hoch žádné subjektivní potíže, zvládal běžnou fyzickou aktivitu a farmakoterapii dobře toleroval; bylo mu i nadále doporučeno, aby neužíval nutriční doplňky obohacené jódem a vyhnul se extrémní pohybové zátěži.

V průběhu dalšího sledování však endokrinolog vyslovil podezření, že ze strany pacienta došlo k non-compliance s dosavadní léčbou – u chlapce byl klinicky zřetelný třes rukou, měl zvýšeně opocené dlaně, klidovou srdeční frekvenci 96–98/min a zvětšenou štítnou žlázu. Při ultrazvukovém vyšetření měl pravý lalok štítnice objem 16,2 ml a levý 13,5 ml, v parenchymu byla četná hypoechogenní ložiska a žláza byla zvýšeně prokrvená. Výsledky laboratorních vyšetření potvrdily relaps tyreotoxikózy – TSH < 0,02 mU/l, fT4 > 100 pmol/l, CT3 8,89 nmol/l. Klinické symptomy svědčící pro TPP přítomny nebyly, kalemie a magnezemie byly v normálním rozmezí hodnot. Chlapec následně přiznal, že léky začal užívat značně nepravidelně. Pravděpodobně k non-compliance přispěla změněná rodinná situace, kdy po rozchodu rodičů hoch střídavě pobýval u matky nebo u otce a léky neměl trvale u sebe. Nezbytná proto byla opětovná hospitalizace k zabezpečení pravidelné farmakoterapie, vč. psychologické intervence k dosažení pacientovy spolupráce při dodržování léčby.

**Obr. 1.** Mechanismy podmiňující distribuční hypokalemii provázené paralýzou (volně upraveno podle citace 9)



## Diskuze

Tyreotoxická periodická paralýza (TPP) je velmi vzácnou komplikací hypertyreózy a dokonce může být prvním projevem jejího latentního průběhu, a to i při absenci některých z typických klinických příznaků jakými jsou např. zvýšené pocení, průjem nebo orbitopatie s exoftalmem (1, 2). Je známo, že frekvence výskytu TPP je vysoká u asiátů, kde je uváděna 2% incidence, zatímco u europoidní rasy je 0,1–0,2%. Zajímavý je také údaj, že i když hypertyreóza častěji postihuje dívky/ženy, tak převahu pacientů s TPP reprezentují muži. Literární zdroje uvádějí, že většina případů TPP se manifestuje mezi 20.–40. rokem života, v dětském věku tak jde jednoznačně o raritní projev tyreotoxikózy (3).

Významná rasová predikce výskytu TPP byla impulsem pro hledání možné genetické predispozice rozvoje tohoto stavu, ale doposud se nepodařilo kandidátní geny jednoznačně identifikovat (4, 5). Přesto podle dobře dokumentovaných literárních údajů je vyšší pravděpodobnost rozvoje TPP uváděna u pacientů s hypertyreózou, kteří mají mutaci genu *KCNJ18*. Tento gen kóduje funkci specifického draslíkového kanálu Kir2.6, který se nachází v kosterní svalovině (6, 7, 8). V našem případě však molekulárně genetické vyšetření mutací uvedeného genu neprokázalo.

Patofyziologickým podkladem TPP je porucha distribuce  $K^+$  mezi intracelulární (ICT) a extracelulární tekutinou (ECT), nedochází tedy k žádnému snížení celkového množství  $K^+$  v organismu. I když nejsou prozatím určeny některé detailní mechanismy, je na obrázku 1 strukturovaně uvedeno, jak k této distribuční poruše dochází: při hypertyreóze hormony štítné žlázy významně umocňují činnost  $Na^+$ ,  $K^+$  ATPázy (sodíková pumpa) a současně inhibují iontový kanál Kir. To je provázáno influxem  $K^+$  do ICT a rozvojem hypokalemie. Ta vede ke změně membránového potenciálu buněk kosterní svaloviny, a tím k dysfunkci jejich sodíkového kanálu, což se manifestuje paralýzou. Sekundární změnou provázející posměněnou distribuci  $K^+$  bývá obvykle mírná hypofosfatemie a hypomagnezemie (9). Pokud mají jedinci s hypertyreózou navíc geneticky podmíněnou poruchu kanálu Kir, pak je rozvoj hypokalemie a paralýzy snadnější. Schéma na obrázku současně ukazuje, že vedle hormonů štítné žlázy mohou také některé další endogenní/exogenní faktory vyvolávat závažnou distribuční hypokalemii a následnou paralýzu.

Dominujícím klinickým symptomem TPP je svalová slabost, postihující především proximální svalové skupiny dolních končetin. Nemocní někdy uvádějí i svalovou bolest či pocit ztuhlého svalstva. Ataky svalové hypotonie bývají zejména v ranních hodinách, mohou trvat několik minut/hodin (10, 11). Snadnějšímu rozvoji těchto epizod může přispívat strava s vysokým obsahem glycidů, zvýšená tělesná zátěž, emoční stres a příp. i farmakoterapie (zejména diuretika, inzulin, kortikoidy). Anekdotalně je v rámci TPP uváděn rozvoj bulbární paralýzy (12, 13), naproti tomu nebývá postižení svalstva podílejšího se na dýchání nebo svalů okohybných, intaktní je také sfinkter anální a močového měchýře. U některých jedinců s TPP může v souvislosti s hypokalemií dojít ke vzniku závažné/fatální srdeční dysrytmie (14, 15, 16).

## LITERATURA

- Hegde S, Shaik MA, Gummadi T. Hypokalaemic periodic paralysis in a patient with subclinical hyperthyroidism: a rare case. *Journal of clinical and diagnostic research* 2016; 10: OD14–15.
- Tella SH, Kommalapati A. Thyrotoxic periodic paralysis: an underdiagnosed and underrecognized condition. *Cureus* 2015; 7: e342.
- Al-Zubeidi H, Demeterco C, Jones KL. Thyrotoxic, hypoka-

lemy periodic paralysis (THPP) in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 157–161.

Akutní epizoda TPP, zvl. pokud chybí zřetelné klinické symptomy hypertyreózy může být značně podobná akutní paralýze provázející myastenickou krizi, akutní transversální myelitidu, polyradikuloneuritidu (syndrom Guillain-Barré), botulismus nebo některou z familiárních forem periodických paralýz. Rozhodující pro stanovení diagnózy TPP je laboratorní nález hypokalemie provázené změnami sérových koncentrací tyreoidálních hormonů.

Léčbu TPP je nutno zahájit ihned po stanovení diagnózy a to především pro možnost progresu hypokalemie. Substituce  $K^+$  má být relativně agresivní v případě, kdy je kalemie  $< 2,5$  mmol/l a jsou přítomny některé symptomy hypokalemie (křeče, parézy, snížená střevní peristaltika/ileus, srdeční dysrytmie). V těchto případech se tak nevyhne i.v. podávání  $K^+$ . Přitom je však nezbytná nejen monitorace EKG, ale také časté laboratorní kontroly kalemie, neboť při poruchách distribuce  $K^+$  dochází poměrně rychle k úpravě jeho sérové koncentrace a hrozí možnost rozvoje postterapeutické hyperkalemie (17, 18). Pokud je hypokalemie mírná ( $2,5$ – $3,0$  mmol/l), lze ji korigovat perorálně (farmaka nebo potraviny s vysokým obsahem  $K^+$  [banán, brokolice, sušené meruňky, jogurt, pomerančový džus]). Současně s podáváním  $K^+$  je nutné zahájit léčbu hypertyreózy. Navození eutyreózy je prevencí příp. dalších hypokalemických epizod.

- Pro úplnost je nezbytné uvést, že vedle „klasické“ varianty TPP provázené hypokalemií, jsou v literatuře uvedena pozorování, kdy hypokalemie nebyla přítomna. Tento zcela ojedinělý stav je označován jako normokalemická tyreotoxická periodická paralýza ( $K^+$ TPP) a většinou činí značné diferenciálně diagnostické rozpaky. Podle literárních zdrojů bylo u většiny těchto nemocných v iniciální fázi pomýšleno na syndrom Guillain-Barré, hysterickou reakci, intoxikaci nebo nejasnou psychosomatickou poruchu a teprve změny laboratorních hodnot hormonů štítné žlázy umožnily stanovit diagnózu  $K^+$ TPP (19, 20, 21). Léčba je u  $K^+$ TPP stejná jako u TPP,

je však doporučováno profylaktické podávání velmi nízkých dávek  $K^+$ .

## Závěr

Náhle vzniklá paralýza v rámci diferenciální diagnostiky vyvolává většinou podezření na některé neurologické onemocnění. I když v dětském věku vzácně, přesto je za takové situace nezbytné pamatovat na TPP a to i při chybění některých známých klinických příznaků, které jsou s hypertyreózou asociované.

## Stojí za zapamatování:

- K hypokalemii dochází: a) nedostatečným příjmem  $K^+$ , b) zvýšením ztrát  $K^+$ , c) změnou rozložení  $K^+$  mezi ICT a ECT.
- Při průkazu hypokalemie je pro další diagnosticko-léčebný postup nutné rozlišit, zda jsou ztráty  $K^+$  renálního nebo extrarenálního původu, přitom je nezbytná znalost aktuálních hodnot acidobazické rovnováhy (ABR). K rozlišení lze s výhodou použít jednoduchých výpočtů vycházejících ze sérových (S) a močových (U) koncentrací  $K^+$  a kreatininu ( $Kr$ ):
  - A)** frakční exkrece draslíku  

$$(FE_K [\%] = [U_K \times S_{Kr}] : [U_{Kr} \times S_K] \times 100)$$
  - B)** poměr draslík : kreatinin v moči ( $U_K : U_{Kr}$ )
  - C)** transtubulární gradient pro draslík  

$$(TTKG = [U_K : U_{Osmolalita}] : [S_K : S_{Osmolalita}]);$$
 validní hodnoty TTKG vyžadují, aby byla  

$$U_{Osmolalita} > S_{Osmolalita}$$
- $FE_K < 6\%$ ,  $U_K : U_{Kr} < 1,5$  a  $TTKG < 4$  korespondují s extrarenální příčinou hypokalemie (např. zvracení, průjem, hypokalemická paralýza, účinek léků). S využitím znalostí hodnot TK, ABR a koncentrace chloridů v moči je pak dále možno přesněji určit extrarenální příčinu hypokalemie.
- U pacientů se svalovou slabostí/paralýzou a hypokalemií je vhodné pamatovat na možnost TPP. Ta je sice vzácnou komplikací hypertyreózy, vyžaduje však včasnou diagnózu a odpovídající léčbu.

- Zheng J, Liang Z, Liu F, et al. A novel Kir2.6 mutation associated with hypokalemic periodic paralysis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2503–2508.
- 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: 88–98.
- Rhee EP, Scott JA, Dighe AS. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 4 – 2012. A 37-year-old man

with muscle pain, weakness, and weight loss. *N Engl J Med* 2012; 366: 553–560.

9. Cheng ChJ, Kuo E, Huang ChL. Extracellular potassium homeostasis: insight from hypokalemic periodic paralysis. *Semin Nephrol* 2013; 33: 237–247.

10. Yardimci B, Kazancioglu R. A rare case of paralysis in an endemic area. *Pak J Med Sci* 2015; 31: 480–482.

11. Kratochvíl J, Masopust V, Martínková J, et al. Hypokalemic-ká periodická paralýza u pacientů s hypertyreózou. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1100–1101.

12. Bertola G, Ausenda C, Bocchia M, et al. Bulbar paralysis and flaccid tetraparesis in thyrotoxicosis. *Recenti Prog Med* 2002; 93: 169–171.

13. Yang SPL, Wu PH, Tey BH, et al. A patient with thyroid storm presenting with apathetic thyrotoxicosis and features of meningoencephalitis. *Thyroid* 2011; 21: 675–678.

14. Hakami O, Ahmad MH, Al Johani N. A case of nonfatal ventricular arrhythmia due to thyrotoxic periodic paralysis in a Saudi patient as an initial presentation of Graves' Disease. *Clinical Medicine Insight: case report* 2016; 9: 5–9.

15. Wang HF, Tsai SC, Pan MS, et al. Complete heart block during potassium therapy in thyrotoxic periodic paralysis. *J Emerg Med* 2013; 44: 61–64.

16. Anjo D, Maia J, Carvalho AC, et al. Thyroid storm and arrhythmic storm: a potentially fatal combination. *Am J Emerg Med* 2013; 31: e3–e5.

17. Grym J, Goldemund K. Základy rehydratační léčby v pediatrii. Olomouc: Solen ed. Meduca: 2013: 270 s.

18. Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2015; 92: 487–495.

19. Satam N, More V, Shanbag P, et al. Fatal thyrotoxic periodic paralysis with normokalemia. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 1041–1043.

20. Chakrabarti S. Normokalaemic thyrotoxic periodic paralysis with preserved reflexes – a unique case report. *Journal of clinical and diagnostic research* 2015; 9: OD5–6.

21. Valizadeh N, Zarrin S. A 32-year-old man with normokalemic thyrotoxic periodic paralysis. *Malays J Med Sci* 2013; 20: 81–83.