



HİPOKALAMİK PERİYODİK PARALİZİ VE HİPERTİROİDİ: OLGU SUNUMU *

Gürkan GÜNEL¹, Murat ÇABALAR¹, Müjdat Batur CANÖZ², Hüsnüye ASLAN¹, Orhan YAĞIZ¹, Şirin SAÇAK¹, Savaş TUNA²

Periyodik paralizi (PP), otozomal dominant olarak kalıtsallık gösteren, geçici serum potasyum düzeyi değişiklikleri ve birlikte şiddetli paralizi atakları ile seyreden klinik bir durumdur. Bu epizodik PP'ler hipokalemik, hiperkalemik ve normokalemik olabilir. Hipokalemik PP nedenleri arasında hipertiroidi nadir olarak görülür. Otuzüç yaşındaki erkek hasta 5 ay içerisinde 6 kez bol karbonhidratlı ağır bir yemeği takiben sabahları kol ve bacaklarında kuvvet kaybı şikayeti ile başvurduğu hastanede yapılan tetkiklerinde serum potasyum (K⁺) düzeyi 3.4 mmol, elektrokardiyografi (EKG)'de ST depresyonu ve QT intervalinde uzama saptanarak ileri tetkik ve tedavi için hastanemize sevk edilmiş. Nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde serum K⁺ düzeyi 5.25 mmol, T4 (tiroksin) 15.9 ug/dl, T3 (triiodotirozin) 4.16 ng/ml, TSH (tiroid stimüle edici hormon) ölçülemeyecek kadar düşük bulundu. Tiroid ultrasonografi (USG)'sinde sol lobu tümüyle tutan 44x25 mm boyutlarında düzgün sınırlı, yer yer kistik dejenerasyon gösteren solid nodül izlendi. Tiroid sintigrafisinde ise sol lob ve isthmusta aktiviteyi belirgince tutmuş, hiperaktif adenom içeren tiroid bezi görüldü. Tedavi olarak propiltiourasil 400 mg/gün ve propranolol 80 mg/gün başlandı. Operasyondan 3 ay sonra tekrar görülen hastanın yeni bir atağı olmadığını öğrendi. Olgumuzu bu birlikteliğin nadir görülmesi nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Anahtar kelimeler: Musküler hastalıklar, hipokalemik periyodik paralizi, hipertiroidi

HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS AND HYPERTHYROIDISM: CASE REPORT

Periodic paralysis is a clinical entity that is usually with labil serum potassium levels and severe paralysis. It is genetically autosomal dominant. These episodic periodic paralysis can be hypokalemic, hyperkalemic or normokalemic. Hyperthyroidism is rare with hypokalemic periodic paralysis. The patient is 33 years old man. In the last five months he applied six times to the hospital for extremity weakness after heavy meals including much carbohydrates. Serum potassium level was 3.4 mmol, ST depression and extension of QT interval was observed in the ECG, at the last episode. For further investigations patient sent to our hospital. In our unit, serum K⁺ level is 5.25 mmol, thyroxine (T4) 15.9 ug/dl, triiodothyronin (T3) 4.16 ng/ml, but Thyroid Stimulating Hormone (TSH) is under range. A regular solid nodule 44x25 mm enveloping all the left lobule and isthmus of thyroid gland, including cystic degeneration is seen in thyroid USG. Thyroid syntigraphy performed and hyperactive adenom in the left lobule and isthmus is detected. Propycil 400 mg/day and propranolol 80 mg/day applied for the initial treatment. He had an operation for the hyperactive adenom and after 3 months there was no new attack. We decided to present this case because metabolic events accompanying periodic paralysis are rare.

Keywords: Muscular diseases, hypokalemic periodic paralysis, hyperthyroidism

Hipokalemik PP, periyodik paralizinin en çok bilinen formudur ve ilk olarak Hartwig tarafından 1874 yılında tanımlanmıştır. Ardından 1885'te Westphal ve 1891'de Oppenheim, Hartwig'i takip etmiştir. Kaslarda vakuolizasyon 1895'te Goldflam'ın dikkatini çekmiştir. Nihayet 1937 yılında Aitken ve arkadaşları periyodik paralizi atağı esnasında hipokaleminin oluştuğunu, potasyum tedavisi ile de paralizinin düzeldiğini göstermişlerdir. Sonraki çalışmalarda ise periyodik paralizinin normokalemik ve hiperkalemik formu da gösterilmiştir¹.

Hipokalemik PP, otozomal dominant olarak kalıtsallık gösterir. Erkeklerde kadınlardan 2-3 kez daha sık rastlanır ve çoğunlukla 1. ve 2. dekatta ortaya çıkar. Erkeklerde daha ağır bir tutulum gösterir. Hipertiroidi ile birlikte hipokalemik PP daha çok Çinli ve Japon erkeklerde görülür. Hipertiroidizmin tedavisi paralizi nöbetlerini önler. Geçici olan bu felçler konuşmada, yutmada ve solunumda pek görülmez. Ancak solunum felci yaparsa öldürücü olabilir. Düşük serum potasyum düzeyi ile birlikte saatler, günler sürebilen şiddetli paralizi atakları olur. Fazla miktarda karbonhidratlı gıda, tuz, alkol alımı, stres, soğuk ve steroidler paralizi atağını tetikleyebilir².

Güçsüzlük, ekstremitelerde kaslarının proksimalinde egemendir. Son olarak paralizye uğramış kaslar ilk olarak iyileşir. Ataklar sık tekrarlar, yıllar içinde kalıcı proksimal güçsüzlük olabilir. Hasta atak sırasında hafif egzersizden fayda görebilir. Hipokalemik PP'de bozukluk voltajla açılan kalsiyum iyon kanallarındadır. Potasyum regülasyonu bozulur, atak sırasında kandan kas içine K⁺ akımı olur. Bu hastalar insülinin hücre içine K⁺ alımı etkisine aşırı duyarlıdır³.

EMG ataklar arasında normaldir. Paralizi atağı sırasında M yanıtı amplitüdünü giderek küçülür ve kas ineksitabl hale gelir. Kalıcı kas güçlüğü olanlarda ataklar arasında miyopatik değişiklikler saptanır. Biyopside sarkoplazmik retikulum genişlemiş T sistem tubullerinde birikimler ve santral yerleşimli vakuoller görülür.

Hipokalemik PP'de akut atak oral 2-10 g potasyum klorür (KCl) verilmesi ile durdurulur. Ağır paralizi ataklarında parenteral yol tercih edilir. Potasyum tedavisine cevap vermeyen tirotoksik periyodik paralizili hastalarda intravenöz propranolol atağı sonlandırabilir⁴. Asetozalamid ve tiazid gibi diüretikler veya spironolakton proflaksisinde etkilidir.

ŞSK İstanbul Eğitim Hastanesi ¹Nöroloji Kliniği, ²1. Dahiliye Kliniği

* 2001 Antalya 37. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.



OLGU

A.V, 33 yaşında, erkek hasta. 14.04.2001 tarihinde akşam bol karbonhidratlı ağır bir yemeği takiben sabah kalktığında kollarında ve bacaklarında kuvvet kaybı hissedilen hastanın, başvurduğu sağlık kuruluşunda kan potasyum (K^+) düzeyinin düşük bulunması üzerine yapılan replasman tedavisi sonrasında şikayetlerinin kaybolduğu görülmüş. Daha önce Aralık 2000 tarihinde de gece 04.00 sıralarında kalktığında kolunu ve bacağını oynatamadığını farketmiş. Eşinin yardımı ile kaldırılıp yürütülmeye çalışılan hastanın yaklaşık 5 saat kadar sonra gücünün tamamen yerine geldiği görülmüş. Benzer şikayetler yaklaşık ayda bir olmak üzere 6 defa tekrarlamış.

Günde 1/2 paket sigara içen ve soygeçmişinde özelliği olmayan hastanın yapılan fizik ve nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Yapılan rutin tetkiklerinde; T4 (tiroksin): 15.9 ug/dl (1.9-13.3 ug/L), T3 (triiodotirozin): 4.16 ng/ml (0.60-1.81 ng/L), TSH (Thyrotropin releasing hormone): ölçülemeyecek kadar düşük, ASO< 200, CRP: negatif, RF: negatif, Anti-DNA: negatif, fosfor: 3.2 mg/dl (2.5-4.2 mg/dl), HLA-A2: (+), HLA-A3: (+), ACE: 41 kU/L (8-52 kU/L), plazma renin aktivitesi: 0.6 ng/ml (1.5-5.5 ng/ml), anti SS-A(Ro): negatif, ANA: negatif, kortizol: 7.6 ug/dl (5-25 ug/dl), ACTH: 20.8 pg/ml (0-46 pg/ml), Mg: 3.1 mg/dl (1.9-2.5 mg/dl) olarak bulundu.

Kriz anında başvurduğu hastanede istenen kan potasyum düzeyi 2 mmol'un altında bulunan hastanın bu esnada çekilen EKG'sinde ST depresyonu ve QT intervalinde uzama saptanarak potasyum replasmanı yapıldıktan sonra kan potasyum düzeyi sırasıyla önce 3.4 mmol, daha sonra da 5.5 mmol olarak bulunmuş. Ertesi gün 4.5 mmol olan hastanın hastanemizdeki potasyum düzeyi 5.25 mmol olarak saptandı. Hastanın tiroid ultrasonografisinde, sol lobu tümüyle tutan 44x25 mm boyutlarında düzgün sınırlı, yer yer kistik dejenerasyon gösteren solid nodül izlendi. Tiroid sintigrafisinde, sol lob ve isthmusta belirgin aktivite gösteren hiperaktif adenom içeren suprese tiroid bezi görüldü.

Hastada bol karbonhidratlı ağır bir yemeği takiben parezi gelişmesi, bu parezi sırasında ölçülen kan potasyum düzeyinin 2 mmol'un altında olması ile birlikte tiroid hormonların yüksekliği, TSH düzeyinin ise düşüklüğü nedeniyle hipertiroidi ile birlikte görülen hipokalemik PP olarak değerlendirildi. Propranolol 80 mg/gün başlandı ve operasyon planlanan hastanın tiroid hormonlarını suprese edebilmek için dahiliye kliniğinin önerisiyle propiltiourasil 400 mg/gün verildi. Hastanın klinik takibi esnasında yeni bir atak meydana gelmedi.

TARTIŞMA

Periyodik paralizi (PP), primer veya sekonder tipte olabilir. Paralizi atakları, birkaç saatten birkaç güne kadar sürebilen generalize veya lokalize kas güçsüzlüğü ile karakterizedir⁵. Potasyum dengesindeki bozukluklar kas tonusunda azalma, kaslarda belirgin güçsüzlük, miyopati dahil pek çok bozukluk meydana getirebilir⁶. Bu ataklar, stresli egzersizlerde, yüksek karbonhidratlı diyetle, soğuk ya da heyecanla alevlenebilir⁵. Primer hipokalemik PP otozomal dominanttır. Olgumuzun aile öyküsünde benzer şekilde paralizi atakları yoktu ve daha önceki yıllarda kendisinde yüksek karbonhidratlı diyet alımı sonrası paralizi ataklarının olduğu öğrenildi.

Pek çok sekonder hipokalemik PP vakası gastroenteritle, diüretik kullanımı ile, renal tubuler asidozla, Bartter sendromu ile, kolonun villöz adenoması ve hipertiroidizm ile ilişkili olarak rapor edilmiştir⁷. Olgumuzda, diyare, kusma ve diüretik kullanma öyküsü yoktu. Poliüri, polidipsi, anoreksi, konstipasyon, derin hipokloremi ve hipokalemi yokluğu ile Bartter sendromu dışlandı. Ayrıca benzer şekilde poliüri, polidipsi, respiratuar asidoz, rikets ve patolojik kırıklar olmadığından dolayı renal tubuler asidoz tanısından da uzaklaşıldı^{8,9}. Laboratuvar bulgularından, normal üriner pH ve paralizi epizodu esnasında hipokloreminin yokluğu da bizi renal tubuler asidozdan uzaklaştıran nedenlerdendi. Olgumuzda hiperaldosteronizmin karakteristik klinik özellikleri görülmedi¹⁰.

Tiroid hormon ve TSH seviyesi hipertiroidizm gösteren olgunun tiroid ultrasonografisinde, sol lobu tümüyle tutan düzgün sınırlı yer yer kistik dejenerasyon gösteren solid nodül tespit edildi. Tiroid sintigrafisinde ise hiperaktif adenom içeren suprese tiroid bezi izlendi. Nöbet sırasında serum potasyum seviyesinin düşüklüğü (<2 meq/L), potasyum replasmanı sonrası paralizinin düzelmesi ve EKG bulguları (ST depresyonu ve QT intervalinde uzama), bizi hipokalemik PP'ye yöneltti. Hipertiroidinin de birlikte olması tanımızı güçlendirdi.

Nonfamilyal tirotoksik periyodik paralizi (TPP) Asya'da hipokalemik paralizinin en sık nedenidir¹¹. Kesin mekanizmasının halen bilinmemesine rağmen yeni çalışmalar, bazı sporadik tirotoksik hipokalemik PP vakalarında potasyum kanal genlerinden KCNE3 geninde R83H mutasyonu olduğunu göstermiştir⁴.

Akut paraliziden potasyumun intrasellüler şifinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Propranolol ile yapılan çalışmalar sonucunda TPP'de familyal hipokalemik PP'ye oranla atakları önlemede daha iyi yanıtlar elde edilmiştir¹². Hipokalemik PP tedavi esnasında rebound hiperkalemiye yol açan potasyumun hücre dışına şifti nedeniyle bu tedavinin potansiyel riski vardır¹³. TPP'li hastalarda



paralizi esnasında hipokalemi ve hipofosfatemi siktir ve nöromusküler bulgularla karşımıza çıkar. Kardiyopulmoner komplikasyonları önlemek için potasyum ve fosfat desteği önerilmektedir.

TPP'nin patogeneğinde hiperadrenerjik aktivite suçlandığından¹⁴ dolayı TPP'nin rekürren ataklarını önlemede non-selektif beta blokerler kullanılmıştır¹⁵. Bir çalışmada akut TPP ataklarında oral 3 mg/kg propranolol kullanılmış ve 2 saat içinde fosfat ve potasyum düzeylerinin yükseldiği ve paralizinin kaybolduğu ayrıca rebound hiperkalemi ve hiperfosfateminin olmadığı görülmüştür. Ayrıca bir başka çalışmada da proflaktik olarak günde 120 mg/gün propranolol uygulaması sonucu hastaların uzun süre takiplerinde yeni bir atak gözlenmemiştir¹⁶. Sonuçta, TPP'nin ilk basamak tedavisinde propranolol önerilmektedir¹⁷. Biz de olgumuza 80 mg/gün propranolol verdik.

Akut TPP epizodu esnasında esas tedavi basamağı potasyumun eksikliğini giderilmesi, kas güçsüzlüğünün düzeltilmesi ve kardiyopulmoner komplikasyonların önlenmesidir. Hipokalemi PP proflaksisinde asetozalamid 250-1000 mg/gün olarak verilir. Bu ilacın oluşturduğu asidozisin, potasyumun kas içine girme hızını yavaşlattığı sanılmaktadır. Potasyum kloridin günde 4-6 gr olarak verilmesi de nöbetlerin şiddetini azaltmakta fakat süresini etkilememektedir. Günde 100 mg. spironolakton gibi aldersteron antagonistlerinin kullanımı da nöbetlerin şiddet ve frekansını azaltmada yararlı olmaktadır.

Hastalara düşük doz karbonhidratlı, az tuzlu, K⁺ dan zengin bir diyet verilir. Ağır olmamak koşulu ile verilen düzenli bir egzersiz programı nöbetleri geciktirir. Hipertiroidiye bağlı hipokalemi PP tedavisinde ise amaç hipertiroidiyi düzeltmektir. Bu amaçla dahiliye kliniğinin önerisiyle tiroid hormonlarını suprese edebilmek için olgumuza propycil 400 mg başlandı. Ayrıca tiroid bezinde nodül saptanması nedeniyle genel cerrahi kliniğince konsülte edilerek operasyon planlandı. Ötiroid olduktan sonra opere edilen olgunun takiplerinde ise paralizi atağına rastlanmadı.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M. The metabolic myopathies. Principles of Neurology, fifth edition. McGraw-Hill Inc, New York, 1993: 1233-40.
2. Harvey BS. Metabolic myopathies. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM (Eds). Bangalore, Prism Books, 1996: 1753.
3. Ertekin C. Periyodik paraliziler. Nörolojide fizyopatoloji ve tedavisi. Bilgehan matbaası, İzmir, 1987: 405-13.
4. 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): 4879-80.
5. Smith AS. Congenital and metabolic myopathies. In: Pediatric Neurology—Principles and Practice, Vol 2, 2nd ed. Swaiman KF, Manning S (Eds). St Louis, Mosby, 1994: 1511-613.
6. Subbarao SD, Rekha S, Chandrashekhra MK. Hypokalemic paralysis. Indian Pediatr 1991; 28: 425-7.
7. Bagga A, Dutta S. Hypokalemic muscle paralysis. Indian Pediatr 1994; 31: 1297-8.
8. Houston IB. Disorders of urogenital system. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 4th ed. Campbell AGM, McIntosh N (Eds). London, Churchill Livingstone, 1992: 1028.
9. Srivastana RN, Bagga A. Renal tubular disorder. In: Pediatric Nephrology, 2nd edn. Delhi, Cambridge Press, 1997: 203-7.
10. Williams GH, Dluhy RG. Endocrinology and metabolism. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Vol 2, 13th ed. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper KL (Eds). New Delhi, McGraw Hill, 1994: 1966.
11. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States: Report of 7 cases and review of the literature. Medicine 1992; 71: 109-20.
12. Johnsen. Treatment of familial periodic hypokalemia with propranolol (Inderal). Acta Neurol Scand 1977 (Dec); 56(6): 613-9.
13. Shayne P, Hart A. Thyrotoxic paralysis terminated with intravenous propranolol. Ann Emerg Med 1994; 24: 736-40.
14. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. Am J Med 1990; 88: 642-6.
15. Yeung RT, Tse TF. Thyrotoxic periodic paralysis: Effect of propranolol. Am J Med 1974; 57: 584-90.
16. Meyer-Lehnert H, Kramer HJ, Heck I, Sorger M, Dusing R, Kruck F. Severe periodic hypokalemic paralysis. Prevention using beta-receptor blockade. Dtsch Med Wochenschr 1987 (Jul 24); 112(30):1173-7.
17. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. Am J Kidney Dis 2001 (Mar); 37(3): 620-3.