

Tyreotoksisk periodisk paralyse – en uvanlig komplikasjon ved hypertyreose

Bakgrunn. Tyreotoksisk periodisk paralyse er en komplikasjon ved hypertyreose.

Materiale og metode. Vi presenterer her to pasienter med tyreotoksisk periodisk paralyse.

Resultater. Den ene pasienten var en 26 år gammel mann av vietnamesisk herkomst som i fem måneder hadde vekttap, takykardi, tremor og økt svettendens. Tre måneder etter symptomdebut fikk han episodevis anfall med kraftløshet i bein og armer. Den andre pasienten var en 23 år gammel kvinne fra Filippinene som i tre uker fikk episodisk kraftløshet i beina om kvelden etter middag. Symptomene forsvant spontant i løpet av natten.

Ved klinisk undersøkelse ble det hos begge pasientene funnet takykardi og symmetrisk, proksimal kraftreduksjon i over- og underekstremitetene. EKG og serum-elektrolytter viste alvorlig hypokalemi, og thyroideaprov er var forenlig med hypertyreose. Begge pasientene fikk diagnosen Grave' sykdom med tyreotoksisk periodisk paralyse. De ble behandlet med propranolol og deretter karbimazol. Den ene pasienten fikk residiv av tyreotoksikose og pareser etter 16 måneder, mens den andre forble symptomfri.

Fortolkning. Med økende innvandring kan man forvente økt insidens av tyreotoksisk periodisk paralyse i Europa, og norske leger bør derfor kjenne til sykdommen.

Hypokalemisk periodisk paralyse er en komplikasjon til tyreotoksikose som sjelden forekommer i Europa. Den opptrer vesentlig hyppigere i Asia, med en insidens på henholdsvis 4,3% og 12,9% av mannlige pasienter med hypertyreose i Japan (1) og Kina (2). Tyreotoksisk periodisk paralyse er vanligst hos mannlige pasienter, og forekommer svært sjelden hos kvinner. Selv om de kliniske kjennetegn er spesifikke for diagnosen og koblingen mellom tyreotoksikose og periodisk paralyse er velkjent siden den først ble beskrevet i 1931 (3), blir tilstanden ofte oversett i den vestlige verden også ved potensielt

Gunnar Mellgren
gunnar.mellgren@med.uib.no
Pål Ivar Holm
Ernst Asbjørn Lien
Hormonlaboratoriet

Inger H. Bleskestad*
Sylvi Aanderud
Medisinsk avdeling

Laurence Bindoff
Nevrologisk avdeling

Haukeland Sykehus
5021 Bergen

*Nåværende adresse:
Medisinsk avdeling
Sentralsykehuset i Rogaland
4068 Stavanger

Mellgren G, Holm PI, Lien EA, Bleskestad IH, Aanderud S, Bindoff L.

Thyrotoxic periodic paralysis – an unusual complication of hyperthyroidism.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1029–31.

Background. Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is a complication of hyperthyroidism.

Materials and methods. We describe two patients with TPP.

Results. A 26-year-old man from Vietnam had weight loss, tachycardia, palpitations and heat intolerance for five months. Episodic leg and arm weakness developed three months after debut of symptoms. The second patient, a 23-year old woman from the Philippines, had had episodic leg weakness in the evenings after dinner for three weeks. Her attacks resolved spontaneously overnight. Physical examination of both patients revealed tachycardia and symmetrical proximal weakness involving both arms and legs. ECG and electrolyte analysis indicated a severe hypokalaemia; thyroid function tests showed hyperthyroidism. Both patients were diagnosed as having Graves' thyrotoxicosis and TPP. They were initially treated with propranolol and subsequently with carbimazole. The first patient had recurrence of thyrotoxicosis and paralysis after 16 months, whereas the second patient has remained symptom-free.

Interpretation. TPP is most common in Asian males, very few cases are reported in females. In Western countries TPP is rare, but with increasing immigration, TPP is likely to occur more frequently.

Delvis basert på artikkel publisert i *Thyroid* (8)

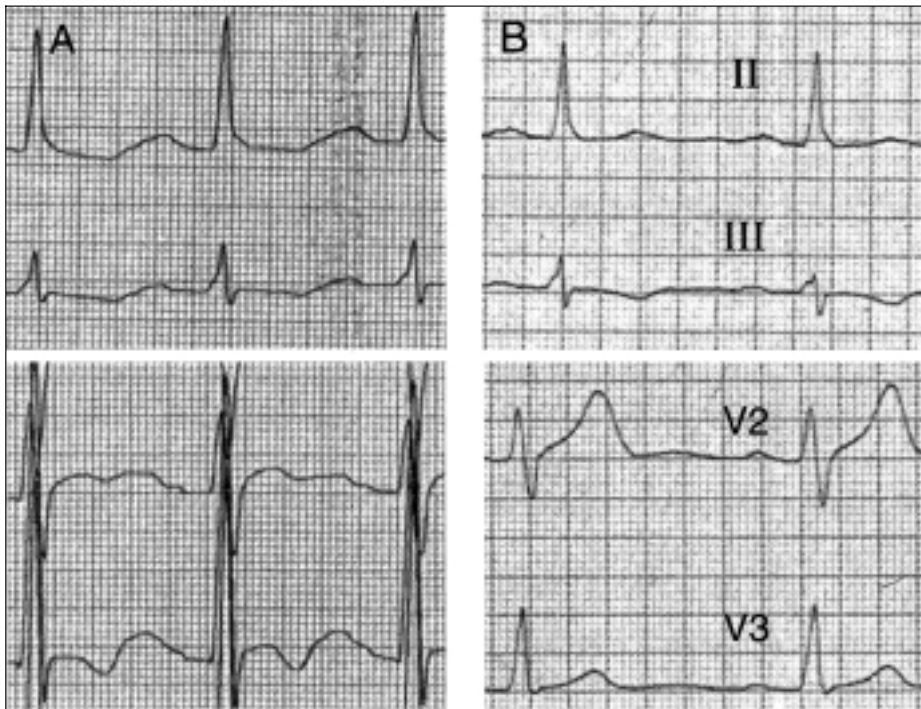
livstruende hypokalemi (4). Tyreotoksisk periodisk paralyse er så vidt vi vet ikke rapportert i Norge tidligere. Hypokalemi ved slik paralyse er forårsaket av økt kaliumstrøm fra ekstracellulærvæsken inn i cellene (5), og hypertyreose forårsaker økning i aktiviteten av natriumpumpen Na-K-ATPase, som transporterer kalium over cellemembranen (6). Vi presenterer to pasienter med periodisk paralyse som et tidlig tegn på tyreotoksikose. Begge ble initialt behandlet med propranolol og deretter med tyreostatika.

Pasient 1. En 26 år gammel tidligere frisk mann av vietnamesisk herkomst hadde i 4–5 måneder før innleggelse symptomer i form av svette, tremor, løs avføring, slapphet, samt et vekttap på ca. 20 kg. Hans far skal ha hatt liknende symptomer tidligere. De siste to måneder hadde pasienten smerter og økende kraftløshet proksimalt i beina, etter hvert også i armene. Like forut for innleggelse var han sengeliggende i flere dager.

Ved undersøkelse hadde han generell moderat kraftsvikt, symmetrisk lett hyporefleksi, og noe ømhet i muskulaturen ved palpasjon. Han hadde ingen sensibilitetsutfall. Blodtrykk 160/80 mm Hg. Puls 120. Han var afebril. Det ble funnet en lett diffus struma uten palpable knuter. EKG viste tegn til venstre ventrikel-hypertrofi og utbredte ST-T-forandringer (fig 1). Han hadde s-kaliumverdi på henholdsvis 2,0 (kl 0645), 3,9 (kl 0845), 4,3 (kl 1030), og 4,6 mmol/l (neste dag) (referanseområde 3,5–5,0), s-magnesium var 0,57 mmol/l (referanseområde 0,70–0,95), s-CK 292 U/l (referanseområde < 200). Ekkokardiografi viste grensetykkelse av septum (1,3 cm), ellers normale forhold. Nevrografi med EMG var normal. På mistanke om tyreotoksikose ble det tatt thyroideaprov som viste fritt T₄ > 77 pmol/l (referanseområde 7,6–19,7), total T₃ 8,1 nmol/l (referanseområde 0,9–2,8), TSH < 0,05 mIE/l (referanseområde 0,3–5,0), og TSH-reseporantistoff (TRAS) 67% (referanseområde < 14%).

Det ble startet peroral behandling med propranolol 40 mg × 4 og karbimazol 20 mg × 2. Allerede før behandlingsstart var s-kaliumnivået normalisert. Pasienten kom seg klinisk i løpet av det første døgnet. Videre ble han behandlet med karbimazol i blokkerende dose og substituert med levotyrosin. Han møtte ikke til polikliniske kontroller, men skal ha vært ubesværet.

Etter 14 måneder seponerte han selv medikamentene, og to måneder deretter fikk han på nytt symptomer på tyreotoksikose, etter hvert også tiltakende smerter og kraftløshet i ekstremitetene. Ved poliklinisk kontroll var fritt T₄ 76,8 pmol/l og TSH < 0,05 mIE/l. S-kaliumkonsentrasjonen var normal (4,9 mmol/l) ved undersøkelse. Det ble på nytt startet behandling med karbimazol og propranolol, men han ble reinlagt i sykehus ni dager senere på grunn av økende nevrologiske symptomer. Ved innleggelse var s-kalium 2,1 mmol/l (kl 0545), og fritt T₄ 40,2 pmol/l. Også denne gang normaliserte kaliumverdiene seg spontant og symptomene avtok gradvis i løpet av



Figur 1 Elektrokardiogram av pasient 1 like etter den første innleggelsen i sykehus (A), og 24 timer senere (B). Avledning II, III, V2, og V3 er vist

det første døgnet. Etter dette er han blitt behandlet i sju måneder for sitt tyreotoksikoseresidiv og har ved alle kontroller, også under senere behandling for tuberkuløs pleuritt, hatt normalt nivå av s-kalium og vært eutyreoid.

Pasient 2. En 23 år gammel tidligere frisk kvinne fra Filippinene som har bodd i Norge i tre år ble innlagt etter tre uker med episodevis kraftløshet i beina. Hun hadde initialt ubehag og smertefølelse proksimalt i beina, og etter få timer tiltakende kraftsvikt og vansker med å gå. To uker etter det første anfallet hadde hun i fem påfølgende kvelder uttalte symptomer med kraftløshet og smerter i muskulaturen. Symptomene oppstod alltid mellom kl 16 og 18, dvs. etter middag når hun var fysisk inaktiv, og tiltok utover kvelden. Anfallet hadde forskjellig varighet, opptil vel 12 timer, og hun var alltid symptomfri neste morgen. Den femte kvelden følte hun seg etter hvert så svak at hun ikke var i stand til å gå, og ektemannen måtte bære henne fra bilen inn til legeundersøkelse. Kort tid etter ble hun innlagt.

Ved undersøkelse kl 4 om morgenen følte hun seg bedre, men hadde fortsatt symptomer på kraftsvikt proksimalt i underekstremitetene. Hun klarte så vidt å gå med korte skritt. Blodtrykk 130/60 mmHg. Puls 120. Temperatur 37,7 °C. Hun var palpasjonsøsm i proksimale muskelgrupper i både over- og underekstremitetene. Senerefleksene var symmetriske, men med svake utslag. Det var normale plantarreflekser, normal koordinasjon, og ikke tegn til sensibilitetsutfall. Anamnesen avslørte at hun hadde hatt et vektuttap på 8 kg siste måneder, men uten tap av appetitt. Det var ingen spesielle sykdommer i familien. EKG viste tegn forenlig med alvorlig hypokalemi med ST-segmentdepresjon og U-bølger i prekordialavledningene. Det ble funnet s-kaliumverdier på 2,8 (kl 0530), 4,2 (kl 1900), 4,7 mmol/l (neste dag) (referanseområde 3,5–5,0), s-Na 142 mmol/l (referanseområde 137–147), s-Ca 2,15 mmol/l (referanseområde 2,15–2,60), b-glukose 5,4 mmol/l (referanseområde 3,9–5,0), s-alkalisk fosfatase 216 U/l (referanseområde 80–270), s-CK 189 U/l (referanseområde 0–150).

På mistanke om hypokalemisk periodisk paralyse fikk hun behandling med kaliumklorid 50 mmol intravenøst. Symptomene avtok raskt, og et halvt døgn senere hadde hun normalt EKG. Etter at symptomene var gått tilbake, fant man at s-fosfatkonsentrasjonen var steget til 1,63 mmol/l (referanseområde 0,75–1,5). Grunnet vektuttap og takykardi ved undersøkelse fikk man mistanke om hypertyreose. Thyroideaprøver viste fritt T₄ 63,6 pmol/l (referanseområde 7,6–19,7), TSH < 0,05 mIE/l (referanseområde 0,3–5,0), og TSH-reseptorantistoff (TRAS) 16 IE/l (referanseområde < 10). Det ble også foretatt analyser for to av de mest vanlige mutasjonene ved familiær hypokalemisk paralyse (R1239H og R528H) i genet som koder for L-typen av kalsiumkanal 1-subenheten (CACNL1A1S) med negativt resultat.

Hun fikk diagnosen Graves' sykdom med tyreotoksisk periodisk paralyse, og det ble startet behandling med propranolol og karbimazol. Etter to måneder var hun eutyreoid. Behandlingen med karbimazol i blokkerende doser ble kontinuert og hun fikk substitusjonsbehandling med levotyrosin. De påfølgende 16 månedene har hun ikke hatt residiv av neurologiske eller tyreotoksiske symptomer.

Diskusjon

Insidensen av tyreotoksisk periodisk paralyse er høyest hos mannlige pasienter med hypertyreose fra asiatiske land som Japan, Kina, Vietnam, Korea eller Filippinene (1, 2, 4, 7). Tilstanden er sjelden hos kvinner, spesielt i den vestlige verden (8, 9). I en befolkning fra Kina er det vist at tyreotoksisk periodisk paralyse forekommer hos 12,9% av mannlige pasienter med hypertyreose, men hos kun 0,17% av de kvinnelige pasientene (2). Prevalensen i ikke-asiatiske populasjoner er blitt angitt til å være 0,1–0,2%, eller vel en tittel av prevalensen i asiatiske land (5). I et materiale fra USA er det funnet at omtrent en tredel av tilfellene forekommer

hos hvite pasienter av europeisk avstamning (10).

Paralysen debuterer oftest med akutte symptomer i form av proksimal kraftsvikt i underekstremitetene og eventuelt også overekstremitetene. Prodromalsymptomer med smerter, kramper og følelse av stivhet i muskulaturen kan forekomme. Paresene er vanligvis symmetriske, men asymmetri kan også forekomme, og muskelgrupper som nylig har vært brukt vil da være affisert (5). Mental funksjon og sensibilitet er ikke påvirket, og øye- eller respirasjonsmuskulatur er sjelden involvert (10). De fleste pasientene har svake senerereflekser (11). Paralysen opptrer anfallsvis og varer vanligvis fra 3–36 timer. Alvorlighetsgraden synes å ha sammenheng med graden av hypokalemi (2). Intravenøs behandling med kaliumklorid kan gi raskere tilbakegang av symptomene (12). Anfallet opptrer typisk etter et karbohydratrikt måltid, gjerne i hvilesituasjonen etter middag som beskrevet for pasient 2. Dette kan forklares ved at insulin stimulerer Na-K-ATPase-aktiviteten (6). Andre utløsende årsaker kan være infeksjoner, traumer, kuldeeksponering, emosjonelt stress, alkohol eller behandling med steroider (7, 10). Dette antas å ha sammenheng med adrenerg stimulering og aktivisering av Na-K-ATPase-aktiviteten, men er fortsatt noe omdiskutert (10, 13).

De fleste pasientene med tyreotoksisk periodisk paralyse har Graves' sykdom, men enhver form for tyreotoksikose kan utløse anfall med tyreotoksisk periodisk paralyse (7, 10). Det er ikke funnet noen genetisk årsak og man har heller ingen forklaring på overhyppigheten hos menn eller pasienter fra asiatiske land. Etiologien er ukjent, men basert på kjennskap til familiær hypokalemisk periodisk paralyse mistenker man at det foreligger en ionekanal-dysfunksjon (14). Familiær hypokalemisk periodisk paralyse er en autosomt dominant sykdom forårsaket av en defekt i genet (CACNA1S) som koder for $\alpha 1$ -subenheten av L-type-kalsiumkanalen på kromosom 1q31–32 (15, 16). Det er foreslått at ubehandlede tyreotoksikosepasienter med tyreotoksisk periodisk paralyse har en høyere Na-K-ATPase-aktivitet enn tyreotoksiske pasienter uten periodisk paralyse (14, 17).

Hypokalemi hos disse pasientene forårsakes av økt transport av kalium fra ekstracellulærrummet, og er ikke uttrykk for kaliummangel per se. Den ene pasienten fikk 50 mmol kaliumklorid intravenøst, og tilstanden bedret seg raskt uten at hun fikk hyperkalemi. Pasienter som får kaliumklorid bør imidlertid observeres nøye pga. faren for sekundær hyperkalemi (4). Med mindre det er mistanke om kaliumtap, i samme størrelsesorden som ved diaré, brekninger eller behandling med diuretika, bør man avstå fra behandling med kaliumklorid. Hypofosfatemi under paralyse hos pasienter med tyreotoksisk periodisk paralyse er beskrevet tidligere (18), og lett hyperfosfatemi etter opp-

hør av paralysen som beskrevet hos pasient 2, forekommer hos om lag 30 % av pasientene (4). Dette skyldes sannsynligvis at fosfat transporteres over cellemembranen sammen med kalium. Dersom det er sterk mistanke om tyreotoksisk periodisk paralysen bør man initialt gi behandling med propranolol eller en annen ikke-selektiv betablokker for å hemme katekolaminindusert økning av Na-K-ATPase-aktiviteten i skjelettmuskulaturen (13, 19).

Differensialdiagnosen til tyreotoksisk periodisk paralysen er familiær hypokalemisk periodisk paralysen. Pasienter med familiær hypokalemisk periodisk paralysen har imidlertid normal thyreoideafunksjon, de fleste er av europeisk avstamning, og det er ofte andre tilfeller i familien. Selv om hypokalemi er et kjennetegn ved tyreotoksisk periodisk paralysen, er det viktig å være klar over at denne typen paralysen opptrer anfallsvis. Hypokalemien er forbigående, og pasienten kan ha normalt s-kaliumnivå ved undersøkelse etter et anfall. Selv om tyreotoksisk periodisk paralysen er en sjelden tilstand i Europa og den vestlige verden for øvrig, vil økende innvandring sannsynligvis føre til økning av insidensen i Norge. Kjennskap til sykdommen er viktig, siden behandling av tyreotoksisk paralysen også korrigerer periodisk paralysen hos pasienter med tyreotoksisk periodisk paralysen.

Litteratur

- Okinaka S, Shizume K, Iino S, Watanabe A, Irie M, Noguchi A et al. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1454–59.
- McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *BMJ* 1967; 1: 451–5.
- Dunlap H, Kepler E. A syndrome resembling familial periodic paralysis occurring in the course of exophthalmic goiter. *Endocrinology* 1931; 15: 541–6.
- Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999; 159: 601–6.
- Kelley D, Gharib H, Kennedy F, Duda R jr., McManis P. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2597–600.
- Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R. Hyperinsulinaemia and Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 213–6.
- Ferreiro J, Arguelles D, Rams H jr. Thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med* 1986; 80: 146–50.
- Mellgren G, Bleskestad IH, Aanderud S, Bindoff L. Thyrotoxicosis and paraparesis in a young woman: case report and review of the literature. *Thyroid* 2002; 12: 77–80.
- Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels-basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1575–86.
- Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1992; 71: 109–20.
- Hopf RA, Schneider PG. Hypokalemic periodic paralysis in a thyrotoxic white man, case report. *Mo Med* 1980; 77: 73–5, 78.
- Tinker TD, Vannatta JB. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: report of four cases and review of the literature (2). *J Okla State Med Assoc* 1987; 80: 11–15, 76–83.

- Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *Q J Med* 2001; 94: 133–9.
- Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *Q J Med* 1996; 89: 463–8.
- Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime CS et al. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31–32 in three European families. *Nat Genet* 1994; 6: 267–72.
- Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Engel AG, Layzer RB, Kwiecinski H et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 1994; 77: 863–8.
- Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ* 1991; 303: 1096–9.
- Guthrie G jr., Curtis J, Beilman K. Hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1284–5.
- Brown M, Brown D, Murphy M. Hypokalaemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309: 1414–9.

Summaries in English



- Helseth E, Due-Tønnessen, Egge A, Eide PK, Meling T, Lundar T, Frøslie KF
Treatment of hydrocephalus with endoscopic third ventriculocisternostomy
- Mørch K, Feruglio SL, Ormaasen V, Bruun JN
Imported severe falciparum malaria treated with exchange transfusions
- Gran JT, Soldal D, Jore S, Myklebust G
Control patients in an outpatient clinic of rheumatology
- Ramstad K, Loge JH
Melatonin treatment of chronic sleep-wake cycle disorder in a blind retarded child
- Ramstad K, Loge JH
Melatonin treatment of sleep problems in disabled children
- Andersen IA, Hammerstrøm J
Warfarin treatment of venous thromboembolism. Quality of treatment the first month after discharge from hospital
- Bjøro T, Holmen J, Krüger Ø, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H
Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in Nord-Trøndelag county, Norway
- Mellgren G, Holm PI, Lien EA, Bleskestad IH, Aanderud S, Bindoff L
Thyrotoxic periodic paralysis – an unusual complication of hyperthyroidism