

Thyreotoxische periodieke paralyse: aanvalsgewijze verlamming

Thyrotoxic periodical paralysis

M.M. Hengeveld¹, dr. A.H. Mudde², dr. R.A. van der Kruijk³

Samenvatting

Thyreotoxische periodieke paralyse presenteert zich door de combinatie van parese(n) en hypokaliëmie. Dit is een zeldzame, maar wel potentieel dodelijke aandoening, die met name voorkomt in de Aziatische mannelijke bevolking tussen de 20 en 40 jaar. Omdat patiënten at risk blijven zolang ze niet euthyreood zijn, is het belangrijk dit ziektebeeld snel te onderkennen en de juiste behandeling te initiëren. Naast kaliumsuppletie wordt een niet selectieve bètablokker aanbevolen zowel in de acute fase als ter profylaxe. Tot slot is het noodzakelijk de onderliggende schildklierafwijking te behandelen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2014;115:227-30)

Summary

The main diagnostic features of thyrotoxic periodic paralysis are paralysis and hypokalaemia. It is a potential lethal complication of thyrotoxicosis, which occurs mainly in Asiatic males in the 20 to 40 year age group. Because these patients remain at risk till they become euthyroid, it is important to start treatment promptly. In addition to suppletion with potassium, non-selective beta blockade is recommended. The underlying thyroid disease should be treated. Prophylaxis can be achieved with propranolol.

Inleiding

Hypokaliëmie in combinatie met uitvalsverschijnselen kan een uiting zijn van een hyperthyreoïdie: thyreotoxische periodieke paralyse (TPP).

Dit is een zeldzaam ziektebeeld, dat met potentieel ernstige ritmestoornissen of respiratoire insufficiëntie gepaard kan gaan.¹⁻³ Hoewel het ziektebeeld vooral mannen van Aziatische oorsprong treft, is door toegenomen migratie de prevalentie in Westerse landen toegenomen.^{4,5} Om de oorzaak en de symptomen adequaat te bestrijden is het van belang bij de combinatie krachtsverlies en hypokaliëmie aan hyperthyreoïdie als oorzaak te denken. We beschrijven een casus van een patiënt met TPP.

Casus

Een 22-jarige man van Koreaanse afkomst werd naar

de spoedeisende hulpafdeling verwezen wegens plotseling opgetreden verlamming van beide armen en benen. Hij had de afgelopen twee maanden deze verschijnselen in minder ernstige mate aanvalsgewijs gehad. De klachten waren in de proximale spiergroepen meer uitgesproken dan in de distale. De duur was wisselend van uren tot dagen met tussendoor spontaan herstel. Er waren geen klachten met betrekking tot gevoel, ademhaling of mictie. De voorgeschiedenis leverde geen bijdragende informatie op en patiënt gebruikte geen medicatie. De tractusanamnese leverde geen bijdragende informatie op. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke man gezien met een bloeddruk van 150/85 mmHg en een reguliere en aequale pols van 108 slagen per minuut. Onderzoek van hart, longen en abdomen bleek niet afwijkend. Bij neurologisch onderzoek was patiënt helder

¹arts-assistent Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde ²internist-endocrinoloog, afdeling Interne Geneeskunde ³neuroloog, afdeling Neurologie, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem.

Correspondentie graag richten aan: Dr. R. A. van der Kruijk, neuroloog, afdeling Neurologie, Slingeland Ziekenhuis, Kruisbergseweg 25, Postbus 169, 7000 AD Doetinchem, tel: 0314-329911, e-mailadres: r.van.der.kruijk@slingeland.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hypokaliëmie, thyreotoxische periodieke paralyse.

Keywords: hypokalaemia, thyrotoxic periodic paralysis.

Ontvangen: 9 december 2013, geaccepteerd: 16 april 2014.

en adequaat. Aan de hersenzenuwen bleken geen afwijkingen en aan de ledematen een lichte symmetrische diffuse zwakte die proximaal en distaal gelijk was ('Medical research council' 4/5). Vitale en gnostische sensibiliteit waren binnen de norm en de coördinatie en spiertonus waren ongestoord. Het laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen in CRP, hematologisch bloedbeeld en parameters van nier- en leverfunctie. De serum glucoseconcentratie was: 9,4 mmol/L; Natrium 143 mmol/L; Kalium 2,4 mmol/L; CK 484 U/L; CRP 2 mg/L; Chloor 106 mmol/L, Calcium 2,57 mmol/L; Fosfaat 1,09 mmol/L; Magnesium 0,69 mmol/L.

Op grond van de symptomatologie, hypokaliëmie en afkomst van patiënt werd gedacht aan een thyreotoxische periodieke paralyse. Nader onderzoek toonde: TSH 0,01 mIU/L; Vrij T4 52,4 pmol/L. Een schildklierscintigrafie met Tc-99m pertechnetaat leverde een homogeen verhoogde activiteitsstapeling over beide schildklierkwabben zonder hete nodi. Telemetrische bewaking toonde een sinustachycardie in rust van 110 slagen/minuut gemiddeld. Er werd gestart met thiamazol 30 mg eenmaal daags en suppletie met intraveneus toegediend kaliumchloride waarna de symptomen na 24 uur verminderden en na 48 uur verdwenen. Het kaliumgehalte steeg naar 5,4 mmol/L. Hierop werd de suppletie gestaakt en patiënt naar huis ontslagen. Na enkele dagen kwam patiënt opnieuw op de spoedeisende hulp in verband met motorische uitvalsverschijnselen aan de benen. Het kaliumgehalte was toen 2,0 mmol/L. Gestart werd wederom met intraveneuze kaliumsuppletie, maar daarnaast ook met propranolol 40 mg drie maal daags oraal. Na twee dagen was patiënt weer klachtenvrij en kon zonder kaliumsuppletie naar huis worden ontslagen. De hyperthyreoidie werd verder behandeld met 'block and replace' therapy in de vorm van thiamazol en levothyroxine; tevens werd propranolol gecontinueerd. Inmiddels hebben zich het laatste jaar geen uitvalsverschijnselen meer voorgedaan.

Beschouwing

Kliniek

TPP wordt gekenmerkt door tijdelijke aanvallen van in ernst variërende paralyse in combinatie met hypokaliëmie en thyreotoxicose.^{3,4,6} Het kaliumgehalte is meestal onder de 3 mmol/L; waarden tot 1,1 mmol/L zijn gemeld.^{4,5} Uitingen van de bestaande thyreotoxicose kunnen slechts subtiel aanwezig zijn.^{3,6}

De ernst van de paralyse correleert met de ernst van de hypokaliëmie.³ De paralyse is het meest aanwezig in de proximale spiergroepen en begint meestal in de onderste extremiteiten. Er kan een asymmetrisch beeld bestaan.⁴

Hierbij kunnen reflexen verminderd of afwezig zijn, terwijl de sensibiliteit wel intact blijft.^{3,4,6} Betrokkenheid van respiratoire spieren is beschreven.²⁻⁴ ECG-afwijkingen komen veel voor, waarbij met name prominente U-golven, sinustachycardie of sinusarrest worden gezien, maar waarbij ook geleidingsstoornissen en ventriculaire ritmestoornissen gemeld zijn.^{1,3,5,7} Door deze mogelijkheid van cardiopulmonale betrokkenheid is TPP een potentieel dodelijke aandoening. De kans op respiratoire insufficiëntie en hartritmestoornissen is groter naarmate de hypokaliëmie ernstiger is.³

Aanvallen duren van enkele uren tot 72 - 96 uur, waarbij tussen de aanvallen een compleet herstel wordt bereikt.^{4,6} Prodromen bestaan uit spierkrampen, pijn of -stijfheid.^{3,4,6}

Epidemiologie

De incidentie is in Aziatische landen het hoogst, in China en Japan respectievelijk 1,8 en 1,9% van de thyreotoxische populatie.^{8,9} In niet-Aziatische thyreotoxische populaties is dit ongeveer 0,1 - 0,2%.^{3,4,10,11} Meestal manifesteren de symptomen zich tussen de 20 en 40 jaar.⁵ De man:vrouw ratio is 20:1.^{5,8,9}

Pathofysiologie

De onderliggende schildklierafwijking is in de meeste gevallen M. Graves, TPP kan echter bij elke vorm van thyreotoxicose optreden.^{4,5,12} De symptomatologie wordt veroorzaakt door hypokaliëmie, waarbij er geen sprake is van een tekort aan kalium, maar van een intracellulaire shift.³ Factoren die het totale kaliumgehalte verlagen, zoals diarree of diureticegebruik, zijn risicofactoren voor het ontstaan van een hypokaliëmie. Er zijn verschillende hypothesen ten aanzien van de kaliumshift, echter de precieze ontstaanswijze is onbekend.^{3,4} Kalium wordt voor een belangrijk deel door de Na-K-ATPase-pomp over de celmembraan getransporteerd.¹³ De Na-K-ATPase-pomp is meer actief bij thyreotoxische patiënten met TPP waarbij een directe stimulans door het schildklierhormoon wordt verondersteld.^{3,4,12-15} Daarnaast wordt de activiteit van de Na-K-ATPase-pomp gestimuleerd door adrenerge simulatie, die bij thyreotoxicose ook een rol speelt.^{3,4,12} Dit is een reden voor het voorschrijven van bètablokkade. Verder stimuleert insuline deze pomp. Inspanning zorgt voor kaliumefflux en rust voor kaliuminflux in de cel, waarbij milde inspanning dus een aanval kan voorkomen.^{3,11,13,16} Tot slot zijn androgenen mogelijk een stimulans op de Na-K-ATPase-pomp, waardoor het opvallende verschil tussen mannen en vrouwen kan worden verklaard.^{3,5,17,18}

Aanvallen kunnen - gelet op de pathofysiologie - op verschillende manieren worden uitgelokt, namelijk door

koolhydraatrijke maaltijden, insuline, rust na inspanning, bèta-adrenerge medicatie, diuretica, stress, infectie, koude, menstruatie en alcohol.^{3-6,13,19-21} De aanvallen ontstaan vaak in de nachtelijke uren of in de vroege ochtend.^{4,13,19} Als verklaring voor deze tijdsvoorkeur is dat in de nacht de spieren relatief inactief zijn en er overwegend kaliuminflux plaatsvindt.¹³ Ook wordt een toename van de aanvallen in de warmere maanden gezien, waarschijnlijk omdat er sprake is van meer zweeten met verlies van kalium en het nuttigen van meer koolhydraatrijke dranken.^{5,8,19} Verschillende HLA-subtypes zijn geassocieerd met TPP, bijvoorbeeld DRw8 in de Japanse populatie en A2BW22 in de Chinese populatie.^{3-6,22,23}

Laboratoriumonderzoek

Biochemische tekenen van een hyperthyreoidie en een hypokaliëmie zijn aanwezig. Daarnaast kunnen ook hypofosfatemie en hypomagnesiëmie voorkomen, eveneens tengevolge van een intracellulaire shift.³⁻⁵ Andere bevindingen zijn een verhoogd kreatine kinase, hypercalciurie, hypokaliurie en hypofosfaturie.^{3,5,21}

Elektromyogram (EMG)

Gedurende een aanval toont een EMG myopathie met afgenomen amplitude van de 'compound muscle action potentials' zonder tekenen van zenuwbetrokkenheid. Bij inspanning kunnen afwijkingen op de EMG worden uitgelokt.^{4,5,10}

Differentiaal diagnose

Belangrijke andere ziektebeelden in de differentiaal diagnose van TPP waarbij zowel een paralyse als hypokaliëmie optreden zijn familiale hypokaliëmie periodieke paralyse (FPP), bariumintoxicatie of hyperaldosteronisme.^{3,5,6,24} Met name FPP is vergelijkbaar wat betreft acute zwakte, bij FPP bestaat echter geen thyreotoxicose en FPP wordt vooral in patiënten van het Kaukasische ras gezien met een leeftijd onder 20 jaar met autosomaal dominante overerving.^{3,4}

Behandeling

De behandeling van TPP berust op twee pijlers. Ten eerste spoedbehandeling, ondanks het zelf-beperkende karakter van de aanvallen, om de parese en het risico op cardiopulmonale complicaties te verkleinen. Dit kan met kaliumchloride suppletie, oraal of intraveneus.⁴ Kaliumchloride moet in een zo laag mogelijke dosis worden toegediend, om de frequent optredende rebound hyperkaliëmie, waarbij patiënten het risico lopen op ritmestoornissen, te voorkomen. Geadviseerd wordt om, indien

de cardiopulmonale status dit toe staat, niet meer dan 10 mmol kaliumchloride per uur toe te dienen.²⁵ De oorzaak van de hypokaliëmie is immers niet een kaliumtekort, maar een shift naar intracellulair. Frequentie kaliumcontrole is geïndiceerd. Een andere aanpak is het blokkeren van de adrenerge stimulatie van de Na-K-ATPase-pomp door een niet selectieve bètablokker zoals propranolol.³ Dit kan eventueel zelfs zonder suppletie van KCL. Hierbij worden in de literatuur zowel hoge doseringen (3 mg/kg) propranolol oraal als gangbare doseringen (20-40 mg 3-4 daags oraal) propranolol genoemd. Over het algemeen wordt gesteld dat de gangbare doseringen voldoende zijn.^{3,26} De tweede pijler is behandeling van de thyreotoxicose door middel van thyreostatica, thyreoïdectomie of radioactief jodium.^{12,13,19} Wij adviseren afhankelijk van de ernst van paralyse en de aanwezigheid van cardiopulmonale complicaties patiënten ofwel op een bewaakte afdeling op te nemen dan wel telemetrisch te bewaken.

Wanneer euthyreoidie is bereikt komt geen hypokaliëmie paralyse meer voor.^{3,4} Verder kan propranolol in gangbare doseringen oraal worden gegeven om aanvallen te voorkomen.^{3-5,13} Het geven van kalium als profylaxe wordt niet geadviseerd, vanwege de kans op iatrogene hyperkaliëmie.³⁻⁵ Acetazolamide, dat wordt gebruikt in de behandeling van FPP, heeft bij TPP een nadelig effect en wordt afgeraden.⁵

Conclusie

Thyreotoxische periodieke paralyse komt met name voor in de mannelijke Aziatische bevolking tussen de 20 en 40 jaar. Het presenteert zich met in aanvallen optredende parese (n) en hypokaliëmie. Complicaties kunnen ernstige respiratoire insufficiëntie of cardiale ritmestoornissen zijn. De acute behandeling bestaat uit kaliumsuppletie en/ of een niet-selectieve bètablokker, waarbij het laatste middel ook in preventieve setting gegeven kan worden. Tevens moet euthyreoidie worden bewerkstelligd.

Referenties

1. Boccalandro C, Lopez L, Boccalandro F, et al. Electrocardiographic changes in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Cardiol* 2003;91:775-7.
2. Liu YC, Tsai WS, Chau T, et al. Acute hypercapnic respiratory failure due to thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 2004;327(5):264-7.
3. Pothiwala P, Levine SN. Analytic review: thyrotoxic periodic paralysis: a review. *J Intensive Care Med* 2010;25(2):71-7.
4. Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2490-5.
5. Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2005;80(1):99-105.
6. Barnabe C. Acute generalized weakness due to thyrotoxic periodic paralysis.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Denk bij de combinatie van een hypokaliëmie en krachtsverlies, met name bij Aziatische mannen, aan een thyreotoxicose.**
- 2. Bewerkstellig euthyreoidie om aanvallen te voorkomen.**
- 3. Niet-selectieve bètablokkers zijn zowel nuttig in acute behandeling als voor preventie.**

CMAJ 2005;172(4):471-2.

7. Hsu YJ, Lin YF, Chau T, et al. Electrocardiographic manifestations in patients with thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 2003;326(3):128-32.

8. McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967;1(5538):451-5.

9. Okinaka S, Shizume K, Iino S, et al. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metabol* 1957;17(12):1454-9.

10. 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.

11. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1992;71(3):109-20.

12. Oh SB, Ahn J, Oh MY, et al. Thyrotoxic periodic paralysis associated with transient thyrotoxicosis due to painless thyroiditis. *J Korean Med Sci* 2012;27(7):822-6.

13. Kemperman FA, Hoff HC, de Klerk G. Hypokaliemische periodieke paralyse als enige uiting van hyperthyreoidie. *Ned Tijdsch Geneesk* 1995;139:938-41.

14. Chan A, Shinde R, Chow CC et al. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ* 1991;303(6810):1096-9.

15. Khan FA, Baron DN. Ion flux and Na⁺,K⁺-ATPase activity of erythrocytes and leucocytes in thyroid disease. *Clin Sci* 1987;72(2):171-9.

16. Sejersted OM, Sjogaard G. Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiol Rev* 2000;80(4):1411-81.

17. Biering H, Bauditz J, Pirlich M, et al. . Manifestation of thyrotoxic periodic paralysis in two patients with adrenal adenomas and hyperandrogenaemia. *Horm Res* 2003;59(6):301-4.

18. Guerra M, Rodriguez del Castillo A, et al. Androgens stimulate preoptic area Na⁺,K⁺-ATPase activity in male rats. *Neurosci Lett* 1987;78(1):97-100.

19. Morgenstern A, Apostolidis C, Bruchertseifer F, et al. Cross-sections of the reaction ²³²Th(p,3n)²³⁰Pa for production of ²³⁰U for targeted alpha therapy. *Appl Radiat Isot* 2008;66(10):1275-80.

20. Antonello IC, Antonello VS, de Los Santos CA, et al. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: a life-threatening syndrome. *Eur J Emerg Med* 2009;16(1):43-4.

21. Norris KC, Levine B, Ganesan K. Thyrotoxic periodic paralysis associated with hypokalemia and hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis* 1996;28(2):270-3.

22. Tamai H, Tanaka K, Komaki G, et al. HLA and thyrotoxic periodic paralysis in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(5):1075-8.

23. Yeo PP, Chan SH, Lui KF, et al. HLA and thyrotoxic periodic paralysis. *Br Med J* 1978;2(6142):930.

24. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992;10(2):143-8.

25. Lu KC, Hsu YJ, Chiu JS, et al. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Emerg Med* 2004;22(7):544-7.

26. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37(3):620-3.