



Artigo Revisão

## Paralisia Hipocaliémica Periódica Secundária: Uma Revisão da Literatura



Henrique Pina <sup>a,\*</sup>, Sílvia Balhana <sup>b</sup>, Madalena Machete <sup>c</sup>, Carla Noronha <sup>b</sup>, José Maria Aragüés <sup>a</sup>, Sílvia Guerra <sup>a</sup>, Cristina Valadas <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital Beatriz Ângelo / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Medicina Interna do Hospital Beatriz Ângelo / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Oncologia Médica do Hospital Beatriz Ângelo / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-05-17

Accepted/Aceite: 2022-10-12

Publicado / Published: 2023-01-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Paralisia Hipocaliémica Periódica/diagnóstico;  
Paralisia Hipocaliémica Periódica/etiologia.

Keywords:

Hypokalemic Periodic Paralysis/diagnosis;  
Hypokalemic Periodic Paralysis/etiology.

### R E S U M O

As paralisias periódicas correspondem a um grupo de doenças neuromusculares que ocorrem por afecção dos canais iónicos do músculo esquelético. Os autores deste artigo decidiram agrupar as formas de paralisia periódica consoante os níveis séricos de potássio concomitantes: paralisia periódica hiperkaliémica, paralisia periódica normocaliémica e paralisia periódica hipocaliémica.

Clinicamente as paralisias hipocaliémicas caracterizam-se pelo aparecimento súbito e transitório de fraqueza muscular, geralmente proximal e simétrica, iniciando pelos membros inferiores e progredindo para os membros superiores. Os episódios agudos podem ser precedidos por um período prodromático constituído por mialgias e espasmos musculares. A duração dos episódios de paralisia varia de caso para caso, podendo durar alguns minutos ou vários dias. A maioria apresenta resolução espontânea, no entanto, em depleções de potássio graves, a tetraparesia aguda é mais marcada podendo culminar na tetraplegia e morte por insuficiência dos músculos respiratórios e/ou arritmias fatais. A manifestação laboratorial cardinal é um potássio sérico inferior a 3,5 mmol/L, embora geralmente seja muito inferior.

A maioria dos casos de paralisia periódica são hereditários, existindo, no entanto, causas secundárias de paralisia periódica. Estas ocorrem conceptualmente por quaisquer alterações na distribuição transcelular de potássio, absorção ou eliminação (renal ou extra-renal). Neste artigo realizamos uma revisão teórica da literatura publicada até à data das causas secundárias de paralisia hipocaliémica periódica.

### Secondary Hypokalemic Periodic Paralysis: A Review of Literature

#### A B S T R A C T

Periodic paralysis corresponds to a group of neuromuscular disorders that occur due to the affection of the ion channels of the skeletal muscle. The authors of this article decided to group the forms of periodic paralysis according to the concomitant serum potassium levels: hyperkalaemic periodic paralysis, normokalaemic periodic paralysis and hypokalaemic periodic paralysis.

Clinically, periodic hypokalaemic paralysis is characterized by the sudden and transient appearance of muscle weakness, usually proximal and symmetrical, starting in the lower limbs and progressing to the upper limbs. Acute episodes may be preceded by a prodromal period consisting of myalgias and muscle spasms. The duration of episodes of paralysis varies from case to case, and may last a few minutes or several days. Most have a spontaneous resolution, however, in severe potassium depletion, acute tetraparesis is more marked and may culminate in tetraplegia and death from respiratory muscle failure and/or fatal arrhythmias. The cardinal laboratory manifestation is a serum

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [henriquejosepina@gmail.com](mailto:henriquejosepina@gmail.com) (Henrique Pina)

Av. Carlos Teixeira 3, 2674-514 Loures, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar220026>

1646-3439/© 2022 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

potassium of less than 3.5 mmol/L, although it is usually much lower.

Most cases of periodic paralysis are hereditary, although there are secondary causes of periodic paralysis. These conceptually occur by any changes in the transcellular distribution of potassium, absorption, or elimination (renal or extra-renal). In this article, we perform a review of the published literature to date of secondary causes of periodic hypokalaemic paralysis.

## Introdução

As paralisias periódicas (PP) correspondem a um conjunto de doenças neuromusculares que ocorrem por afeção dos canais iónicos - potássio, cálcio ou sódio - do músculo esquelético. Na bibliografia estão descritas várias classificações das PP. Os autores deste artigo decidiram agrupar as formas de PP consoante os níveis séricos de potássio concomitantes: paralisia periódica hipercaliémica, paralisia periódica normocaliémica e paralisia periódica hipocaliémica. Algumas doenças, como é o caso da síndrome de Andersen-Tawil, cursam com níveis séricos de potássio variáveis, não se incluindo em nenhum dos grupos descritos (Fig. 1).<sup>1,2</sup>

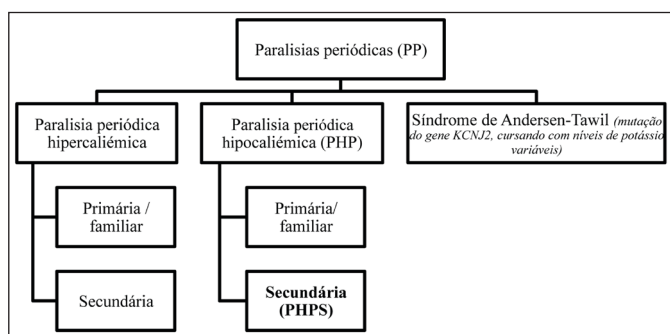


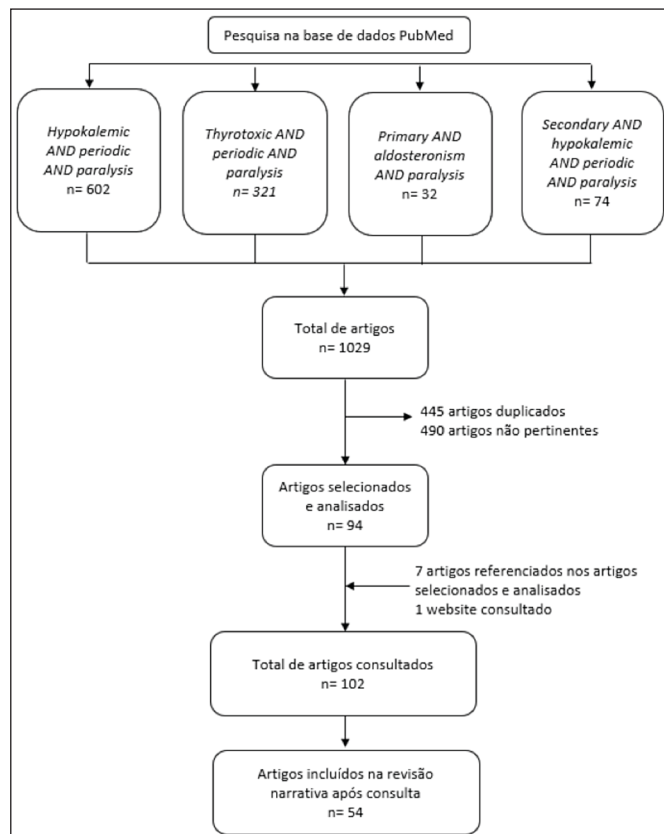
Figura 1. Divisão das paralisias periódicas.

A maioria dos casos de PP são hereditários, ainda que raros, com uma prevalência de 1/100 000. São maioritariamente doenças de transmissão autossómica dominante, embora em 1/3 possam ser esporádicas, causadas por mutações em genes que codificam as subunidades das proteínas constituintes de canais iónicos presentes nas células musculares, com consequente alteração da função contráctil. Manifestam-se sobretudo em homens caucasianos nas duas primeiras décadas de vida.<sup>3,4</sup>

No entanto, existem causas secundárias de PP que ocorrem conceptualmente por quaisquer alterações na distribuição transcelular de potássio, absorção ou eliminação (renal ou extra-renal).

## Métodos

Neste artigo realizamos uma revisão narrativa da literatura publicada até à data das causas secundárias de paralisia hipocaliémica periódica. Foi realizada uma pesquisa da literatura publicada na base de dados PubMed, entre dezembro de 2021 e maio de 2022, com as palavras chave, “hypokalemic AND periodic AND paralysis”, “thyrotoxic AND periodic AND paralysis”, “primary AND aldosteronism AND paralysis” e “secondary AND hypokalemic AND periodic AND paralysis”. A pesquisa foi restrita a artigos escritos em inglês, português e espanhol. Foram incluídas revisões clássicas, sistemáticas e artigos originais como estudos observacionais transversais ou longitudinais, retrospectivos ou prospetivos sobre o tema. Foram excluídos artigos com data de publicação anterior ao ano de 2000. Após leitura do título e resumo, foram selecionados e analisados 94 artigos. Foram adicionalmente selecionados 7 artigos referenciados devido à sua relevância e consultado um website de informação médica (UpToDate, Inc.) – Fluxograma 1.



Fluxograma 1. Métodos.

## Manifestações Clínicas

A paralisia hipocaliémica periódica (PHP) apresenta um leque variável de manifestações clínicas. Nos casos mais ligeiros poderá manifestar-se apenas por uma diminuição ligeira da força muscular transitória. Nos casos mais graves pode existir paralisia aguda grave, com comprometimento cardiovascular associado. Afeta sobretudo o sistema neuromuscular, embora também existam repercussões noutros sistemas, como o cardiovascular ou o gastrointestinal.

Classicamente manifesta-se pelo aparecimento súbito e transitório de fraqueza muscular, geralmente dos grupos musculares proximais e de forma simétrica, com início nos membros inferiores e posterior progressão para os membros superiores. Geralmente os episódios agudos são precedidos por um período prodromico constituído por mialgias e espasmos musculares, que podem ser precipitados pela ingestão de refeições ricas em hidratos de carbono ou após exercício físico vigoroso. Estão descritos outros precipitantes menos comuns, como o trauma, exposição ao frio, infeção, menstruação ou a utilização de fármacos como diuréticos, insulina ou corticosteróides.<sup>5</sup>

A duração dos episódios de paralisia varia de caso para caso, podendo durar alguns minutos ou vários dias. A maioria apresenta resolução espontânea,<sup>6</sup> no entanto, em situações com importantes depleções de potássio, a tetraparesia aguda é mais grave, podendo

culminar em casos de tetraplegia ou morte por insuficiência dos músculos respiratórios e/ou arritmias fatais.<sup>7</sup>

No exame físico, para além da diminuição de força segmentar e global, objetiva-se uma diminuição ou ausência de reflexos osteotendinosos. As sensibilidades motora e sensitiva não estão alteradas.<sup>4</sup>

Um potássio sérico inferior a 3,5 mmol/L é a manifestação laboratorial cardinal das PHP, embora geralmente se encontre bastante baixo. Na paralisia hipocaliémica periódica familiar os níveis de potássio entre crises são normais, o que as distingue das paralisias hipocaliémica periódicas secundárias (PHPS), onde geralmente se verifica uma hipocaliémia mantida. Alterações eletrocardiográficas são comuns (tais como depressão do segmento ST, o achatamento e inversão das ondas T, aparecimento das ondas U e prolongamento do intervalo QT) mas não estão correlacionadas com a gravidade das manifestações neuromusculares.<sup>4,8</sup>

Relembrar que existem várias patologias com elevada morbimortalidade que se apresentam com tetraparesia aguda, sendo o seu reconhecimento crucial para uma gestão adequada e tratamento oportuno (Tabela 1).

Tabela 1. Diagnóstico diferencial na tetraparesia aguda não traumática.

Causas de tetraparesia aguda não traumática	
<b>Neurológicas</b>	Acidente vascular cerebral (eventos da circulação posterior ou isquemia medular), esclerose múltipla, mielínólise pônica, mielite transversa, compressão medular (abscesso, neoplasia, hemorragia), doenças do neurónio periférico como síndrome de Guillain-Barre, doenças da junção neuro-muscular como a miastenia gravis ou síndrome de Lambert-Eaton
<b>Metabólicas / tóxicas</b>	Anormalidades eletrolíticas (hipocaliémia severa, hipomagnesémia, hipofosfatémia); hipoglicémia severa, doenças endócrinas (hipertiroidismo ou hipotiroidismo), porfirias, fármacos (opiáceos, antagonistas dos canais de cálcio, aminoglicosídeos, clindamicina) e tóxicos (álcool, organofosforados, arsénio, venenos de algumas espécies de cobras e aranhas)
<b>Infecciosas / inflamatórias</b>	Poliomielite aguda, difteria, botulismo, polimiosite, dermatomiosite, miopatia inflamatória aguda (viral, parasitária ou auto-imune como no síndrome anti-sintetase ou miopatia necrotizante imuno-mediada), neuropatia vasculítica (primária ou secundária), miopatia dos cuidados intensivos, síndromes paraneoplásicas
<b>Doenças neuropsiquiátricas</b>	Cataplexia, narcolepsia, fibromialgia, síndrome da fadiga crónica, síndrome de Munchausen

## Homeostase do potássio

O potássio é um ião predominantemente intracelular (98% do potássio é intracelular) que desempenha um papel essencial à função celular em todos os nossos órgãos e sistemas. A concentração sérica de potássio normal oscila entre 3,5-5,3 mEq/L. Existem vários canais iónicos responsáveis pela homeostase deste ião, os principais são a bomba Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase e o *inwardly rectifying potassium channel* (Kir), que garantem a manutenção de um gradiente intracelular positivo (K<sup>+</sup> intracelular > K<sup>+</sup> extracelular). A Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase é a principal bomba responsável pelo influxo celular de potássio e canal Kir é o principal responsável pelo efluxo celular de potássio. O músculo esquelético depende deste gradiente para desempenhar a sua função motora pelo que a redução da concentração de potássio extracelular leva a uma hiperpolarização da membrana celular, inativação do sarcolema e consequente diminuição da força muscular.<sup>10-13</sup>

Conceptualmente, qualquer causa de hipocaliémia severa poderá cursar com PHP (Tabela 2). No entanto, existem causas de hipocaliémia que se encontram mais associadas a PHP do que outras. Esta associação deve-se sobretudo ao carácter insidioso destas entidades que conduzem a uma descida progressiva e silenciosa de potássio. Adicionalmente o atraso no diagnóstico conduz à manifestação clínica tardia e exuberante da paralisia (Tabela 3).

Tabela 2. Principais causas de hipocaliémia.

Principais causas de hipocaliémia	
<b>Shift transcelular de potássio</b>	Alcalose, hipotermia, paralisia periódica hipocaliémica familiar, tireotoxicose, hiperproliferação celular (anemia megaloblástica, leucemias) fármacos (insulina, B2 agonistas, teofilina, verapamil, intoxicação por cloroquina, quetiapina ou risperidona), intoxicação por bário.
<b>Perdas renais</b>	Diuréticos de ansa, tiazídicos, inibidores da anidrase carbónica (acetazolamida), hipomagnesémia, acidose tubular renal (tipo I / distal ou tipo II / proximal), poliúria (pós-obstrutiva, diurese osmótica na diabetes descompensada, administração de manitol), excesso de mineralocorticóides (hiperaldosteronismo primário ou secundário), hipercortisolismo (síndrome de Cushing), hiper-reninismo (estenose da artéria renal ou tumor produtor de renina), fármacos (penicilina G, aminoglicosídeos, anfotericina B), doenças tubulares hereditárias (síndrome de Gitelman, Bartter e Liddle)
<b>Perdas extra-renais</b>	Perdas gastrointestinais: vómitos, diarreia, uso abusivo de laxantes/ preparação para exames endoscópicos, drenagens naso-gástricas, fistulas gastro-intestinais, adenoma viloso do cólon, síndrome de Zollinger-Ellison Outras perdas: diálise, plasmaferese, sudorese profusa, queimaduras extensas
<b>Déficé de absorção</b>	Baixa ingesta, alimentação parentérica com baixa reposição de potássio, déficé de absorção (ressecções segmentares extensas do intestino; <i>Tropical sprue</i> )

Tabela 3. Causas mais comuns de hipocaliémia que cursam com paralisia hipocaliémica periódica. A paralisia periódica tireotóxica é a causa secundária mais comum.

Causas mais comuns de paralisia hipocaliémica periódica	
<b>Shift transcelular de potássio</b>	Paralisia periódica hipocaliémica familiar (+ comum) Tireotoxicose (paralisia hipocaliémica tireotóxica) (secundária + comum) Intoxicação por bário
<b>Perdas renais</b>	Excesso de mineralocorticóides (hiperaldosteronismo primário ou secundário) Hipercortisolismo (síndrome de Cushing) Síndrome de Sjogren Doenças tubulares hereditárias (síndrome de Gitelman, Bartter e Liddle) Acidose tubular renal tipo I e outras acidoses tubulares
<b>Perdas extra-renais</b>	PDoença celiaca Síndrome do intestino curto Síndrome de Zollinger-Ellison <i>Tropical sprue</i>

## Doenças Endócrinas

### Paralisia periódica tireotóxica

A paralisia periódica tireotóxica (PPT) é uma complicação rara, mas potencialmente fatal, de um estado de tireotoxicose.<sup>7</sup> Classicamente cursa com hipocaliémia durante os episódios agudos, sendo a etiologia mais frequente de PHPS.<sup>10,15</sup>

É mais comum em indivíduos de origem asiática (2% vs 0,1%-0,2% em caucasianos) correspondendo estes a 90% de todos os casos relatados na literatura.<sup>4,16</sup> No Japão, a incidência de PPT em doentes

com hipertireoidismo é de 1,9%-6,2%.<sup>17</sup> Apesar do hipertireoidismo ser mais frequente no sexo feminino, a PPT é mais frequente no sexo masculino (rácio 20:1).<sup>9,18</sup> A maioria dos casos são esporádicos, não existindo história familiar. A doença de Graves, por ser a etiologia mais comum de hipertireoidismo, é a causa que mais frequentemente se associa a PPT mas qualquer causa de tireotoxicose, incluindo a administração de quantidades excessivas de hormona tiroideia, pode desencadear episódios de PPT em pacientes suscetíveis.<sup>7,19</sup>

O episódio inaugural de PPT surge habitualmente entre os 20 e os 40 anos. Cerca de metade dos doentes com PPT não apresentam sintomas relacionados com o hipertireoidismo na altura em que surgem os primeiros sintomas neuromusculares.<sup>7</sup>

O mecanismo exato da PPT permanece desconhecido, existindo vários fatores que contribuem para a hipocaliémia e paralisia. Um dos pilares da fisiopatologia da PPT é a sobre estimulação da bomba Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase pelo ambiente tireotóxico. As hormonas tiroideias promovem a atividade desta bomba iónica por mecanismos genómicos, através do aumento do gene codificador da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase e por mecanismos não-genómicos, através da promoção da atividade intrínseca da bomba iónica e sua inserção na membrana celular. Agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos estimulam as bombas iónicas através da amplificação da produção intracelular de cAMP. Adicionalmente, os episódios de PPT encontram-se associados a um estado de hiperinsulinémia. A insulina induz o influxo celular de potássio através da promoção da atividade intrínseca da bomba Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase. O facto da PPT ser mais comum em homens apesar do hipertireoidismo ser mais frequente em mulheres leva a que alguns autores sugiram um potencial papel dos androgénios na atividade da bomba Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase.<sup>10-13,16</sup>

A atividade do canal Kir encontra-se reduzida em doentes com PPT.<sup>13</sup> Adicionalmente, a insulina e as catecolaminas para além de ativarem a bomba Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase inibem a Kir.<sup>12</sup> Múltiplos estudos reportam que mutações que inativem o gene que codifica a bomba Kir2.6, um canal iónico Kir presente no músculo esquelético, se associam a PPT e aumentam a sua probabilidade de recorrência.<sup>20-22</sup> Portanto, um estado tireotóxico promotor de uma inativação da Kir conjugado com sobre ativação da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase pode precipitar hipocaliémia importante e consequente paralisia.

A terapêutica em fase aguda tem como objetivo normalizar os níveis séricos de potássio e reverter a paralisia associada. Classicamente a terapêutica inicial passa pela administração endovenosa de potássio com o objetivo de rapidamente normalizar a caliémia e prevenir arritmias cardíacas e falência respiratória, as principais causas de morte associadas a esta condição.<sup>22</sup> Na PPT, a hipocaliémia é secundária a uma redistribuição celular iónica anormal e não a um défice total de potássio. Esta é a razão pela qual 40%-70% dos doentes apresentam hipercaliémia iatrogénica uma vez restituída a homeostase iónica. A gravidade da hipercaliémia apresenta uma relação direta com a dose de potássio administrada e a sua velocidade de administração.<sup>23,24</sup> Para além da suplementação com potássio, alguns autores defendem a utilização de beta-bloqueantes em fase aguda, como é o caso do propranolol endovenoso, particularmente útil quando a hipocaliémia é refratária à administração inicial de potássio.<sup>11,22</sup>

A terapêutica definitiva da PPT depende da etiologia e gravidade do hipertireoidismo em causa. Um controlo adequando da função tiroideia reduz drasticamente o risco de novos episódios. Para prevenção de recidiva, no período entre episódios estão recomendados beta-bloqueantes pela sua capacidade de inibir a bomba Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase, bem como evicção de fatores precipitantes. Não está recomendada suplementação oral com potássio para prevenção de novos episódios, uma vez que a caliémia se encontra habitualmente normal.<sup>11,22</sup>

### Hiperaldosteronismo Primário

O hiperaldosteronismo primário é caracterizado pela produção independente e inapropriadamente excessiva de aldosterona pelo córtex das glândulas suprarrenais. Aproximadamente 95% dos casos esporádicos de hiperaldosteronismo primário são causados por um adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia das suprarrenais.

Clinicamente, o hiperaldosteronismo primário cursa com hipertensão arterial, hipervolemia, hipocaliémia e alcalose metabólica. A hipertensão arterial encontra-se presente em 90% dos doentes, a hipocaliémia em 9%-37% e a alcalose metabólica em 1%-2% dos casos.<sup>25,26</sup> A PHPS está presente em 20,4%-42% dos casos de hiperaldosteronismo primário, estando principalmente associada a adenomas produtores de aldosterona, uma vez que é mais provável cursarem com hipocaliémias graves do que os casos de hiperplasia das suprarrenais.<sup>17,27</sup>

As manifestações clínicas do hiperaldosteronismo primário devem-se, principalmente, à ação renal da aldosterona. Esta, promove a ativação da bomba Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> presente nas células dos tubos distal e coletor do nefrónio, através da sua ligação aos recetores mineralocorticóides. Desta ativação resulta um aumento da reabsorção renal de sódio e um aumento da excreção renal de potássio.

A hipocaliémia verificada no hiperaldosteronismo primário deve-se a um défice global de potássio e pode ser grave o suficiente para precipitar um episódio de paralisia aguda.<sup>28</sup> Na terapêutica de um episódio agudo de PHPS secundária a hiperaldosteronismo primário, ao contrário da PPT, o aporte de potássio deverá ser superior, uma vez que o risco de hipercaliémia iatrogénica é bastante menor. O tratamento definitivo da condição é a excisão cirúrgica da suprarrenal envolvida, nos casos unilaterais. Como ponte até à cirurgia ou nos casos em que a mesma não é possível, antagonistas dos recetores mineralocorticóides com ou sem suplementação de potássio são alternativas.<sup>6,29,30</sup>

### Pseudohiperaldosteronismo

O pseudohiperaldosteronismo corresponde a um grupo heterogéneo de condições cuja clínica se assemelha ao hiperaldosteronismo, nomeadamente hipertensão arterial, hipocaliémia e alcalose metabólica. No entanto, laboratorialmente os níveis séricos de aldosterona e atividade de renina encontram-se diminuídos. À semelhança do hiperaldosteronismo, também as várias etiologias de pseudohiperaldosteronismo se associam a PHPS.<sup>31</sup>

A ingestão de alcaçuz ou seus derivados é uma causa conhecida de pseudohiperaldosteronismo. Este agente inibe a enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase, impedindo a inativação do cortisol em cortisona, permitindo a ligação do cortisol aos recetores mineralocorticóides e a sua ativação. Estão descritos casos de PHPS em doentes com consumo pontual ou crónico de alcaçuz.<sup>4,31</sup>

A síndrome de Liddle corresponde a uma doença autossómica dominante de elevada penetrância que se apresenta sob a forma de pseudaldosteronismo. A doença é causada por mutações com ganho de função de pelo menos um dos genes *SCNNIA*, *SCNNIB* e *SCNNIG* que codificam as subunidades do canal iónico ENaC. Este canal desempenha um papel central na homeostase do sódio, estando presente em células epiteliais do rim. Na doença de Liddle, a mutação com ganho de função causa um aumento da reabsorção renal de sódio, o que se traduz numa clínica semelhante ao hiperaldosteronismo.<sup>31</sup>

São outras causas conhecidas de pseudohiperaldosteronismo o consumo excessivo de agentes mineralocorticóides, como a fludrocortisona, síndrome de Cushing ou terapêutica crónica com corticosteróides, défices enzimáticos das enzimas 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase ou 17 $\alpha$ -hidroxiesteroide desidrogenase ou o consumo crónico de toranja.<sup>31</sup>

## Hiperinsulinismo

Conceptualmente, é possível que o hiperinsulinismo seja um fator de predisposição para PHP no geral, uma vez que a insulina é ativadora da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase e, por isso, promotora de hipocaliêmia. Lanzi R *et al* descrevem um caso de PHPS secundária a um déficit adquirido de hormona do crescimento. Colocam como justificação mais provável a de que o estado de hiperinsulinemia em associação com o déficit de hormona do crescimento promove um aumento da atividade intrínseca da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase e consequente PHP.<sup>32,33</sup>

## Doenças renais

A excreção renal de potássio ocorre sobretudo através das células principais do ducto coletor, no nefrônio distal. O aumento da reabsorção de sódio a este nível – quer por atividade da aldosterona, quer por aumento da disponibilidade distal de sódio – causa um aumento da secreção de potássio no lúmen tubular. Dentro das causas de hipocaliemia por perdas renais, existem entidades se encontram mais associadas à PHP, tais como as doenças tubulares hereditárias, como a síndrome de Bartter e a síndrome de Gitelman, e as acidoses tubulares renais.

A síndrome de Gitelman é uma doença genética autossómica recessiva, causada por mutações de inativação no gene *SLC12A3*, localizado no cromossoma 16q, que codifica um cotransportador de sódio no túbulo contornado distal, tiazide-sensitivo Na-Cl cotransporter, podendo esta inativação cursar com hipocaliemia, alcalose metabólica, hipomagnesémia, hipercaleiúria e hiperreninemia. Geralmente é diagnosticada na adolescência / início da idade adulta, mas o fenótipo é altamente heterogéneo em termos de gravidade e manifestações clínicas: na maioria das vezes, cursa com alterações iónicas ligeiras, porém, pode apresentar-se com distúrbios iónicos graves e apresentações floridas tais como a PHP.<sup>34,35</sup>

A síndrome de Gitelman adquirida é muito rara e praticamente apenas relatada em associação com doenças autoimunes, nomeadamente a síndrome de Sjögren. É caracterizada pela presença dos mesmos distúrbios iónicos e ácido-base, mas na ausência de mutações genéticas típicas associadas à síndrome de Gitelman hereditária. Apenas oito casos foram relatados em doentes com síndrome de Sjögren primária e em três desses doentes a apresentação ocorreu sob a forma de PHP.<sup>36</sup>

O envolvimento renal é uma manifestação frequente da síndrome de Sjögren e pode preceder o início dos sintomas *sicca*. Para além da síndrome de Gitelman adquirida, pode manifestar-se sob a forma de nefrite intersticial crónica, glomerulopatia, acidose tubular distal e diabetes insípida nefrogénica. Também a acidose tubular renal distal, em algumas casuísticas descrita em 25% dos doentes com síndrome de Sjögren, pode cursar com PHP.<sup>36,37</sup>

Existem ainda outras causas de PHP descritos na literatura, mais raras, envolvendo perdas renais de potássio, tais como a estenose unilateral da artéria renal<sup>38</sup> ou o consumo excessivo de diuréticos.<sup>39</sup>

## Perdas gastrointestinais

Os casos de PHP associados a perdas gastrointestinais estão sobretudo associados a perdas crónicas, descritos na doença celíaca<sup>40</sup> e na diarreia causada por tumores neuroendócrinos com secreção aumentada de péptido intestinal vasoactivo.<sup>41</sup> Ainda assim, existem alguns casos de apresentação aguda por vômitos e diarreia exuberantes na gastroenterite infecciosa.<sup>42</sup>

## Causas menos frequentes

Outras causas menos frequentes de PHP têm sido identificadas, nomeadamente:

**Farmacológicas** – As causas farmacológicas de PHP têm por base os mecanismos fisiopatológicos previamente descritos. A insulina e os agonistas dos recetores beta-adrenérgicos podem induzir PHP ao estimular a atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase e promover a entrada de potássio no meio intracelular.<sup>43,44</sup> Estão também descritos casos de PHP ao uso de corticosteróides, quer por ativação direta da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, quer por aumento da secreção de insulina, sobretudo em estados de tireotoxicose.<sup>45,46</sup> Na gravidez foram descritos episódios de PHP precipitada pela hiperinsulinemia na prova de tolerância oral a glucose ou pela administração de corticoterapia na maturação pulmonar.<sup>47</sup>

**Tóxicas** – podem ocorrer episódios de PHP associados a intoxicação por metais pesados, como o bário, presente por exemplo, em raticidas; que promove a ação da bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase e reduz o efluxo de potássio.<sup>4</sup> O consumo de cocaína, um agonista adrenérgico de ação indireta, é outra causa conhecida.<sup>48</sup>

**Infeciosas** – a PHP pode ser uma manifestação clínica rara da infeção por dengue, quer por redistribuição do potássio intracelular, quer por alterações transitórias a nível tubular renal.<sup>49</sup> Outras infeções com casos descritos na literatura são a malária, a leptospirose e a Chikungunya.<sup>50-52</sup>

Mais recentemente foram também descritos casos de PHP em doentes com COVID-19. Pensa-se que o mecanismo subjacente poderá estar relacionado com a hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona com subsequente aumento da excreção renal de potássio. No entanto são necessários estudos adicionais que corroborem esta teoria.<sup>53,54</sup>

## Proposta de modelo esquemático da fisiopatologia da PHPS

Na fisiopatologia da PHPS, apesar de geralmente se encontrar presente um fator dominante, verifica-se uma contribuição multifatorial para um estado de hipocaliemia e consequente paralisia periódica. A Fig. 2 representa uma proposta de modelo esquemático da fisiopatologia da PHPS, representando os principais agentes

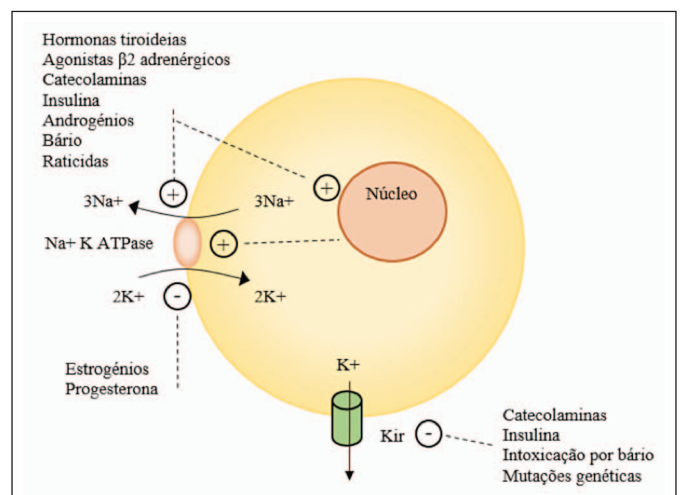


Figura 2. Mecanismos envolvidos na homeostase do potássio e fisiopatologia da paralisia hipocaliémica periódica.

Adaptado de: Iqbal QZ, *et al*. A Literature Review on Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Cureus*. 2020; 12:e10108. doi: 10.7759/cureus.10108.<sup>11</sup>; Lin SH, *et al*. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:985–8. doi:10.1681/ASN.2012010046<sup>12</sup>

encontrados com capacidade de contribuir para um estado de PHP.

## Conclusão

A PHP é incomum, mas deve ser considerada no diagnóstico diferencial da paralisia flácida aguda. Representa um grupo heterogêneo caracterizado por hipocaliemia e tetraparesia. A maioria dos casos são devidos a paralisia periódica familiar.

Na população adulta, o nível de suspeição para causas secundárias deve conduzir a uma história clínica detalhada e respetivos exames complementares. Na etiologia secundária, predominam os casos de PPT, embora a etiologia varie entre diferentes etnias e áreas geográficas. Apesar da investigação clínica crescente, alguns casos permanecem idiopáticos.

A base do tratamento na paralisia hipocaliêmica periódica secundária é a reposição de potássio e o tratamento da causa subjacente que deve ser célere, tendo em conta o carácter potencialmente fatal desta patologia rara. A maioria da literatura de que dispomos provém de casos clínicos e casuísticas na população asiática. São necessários mais estudos para caracterizar a PHP na população caucasiana.

## Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

HP, SB, MM: pesquisa de literatura, análise e interpretação dos dados; elaboração do artigo.

CN, JMA, SG, CV: revisão crítica do conteúdo nas várias versões e aprovação final.

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Fontaine B. Periodic paralysis. *Adv Genet.* 2008; 63:3-23. doi: 10.1016/S0065-2660(08)01001-8.
- Fialho D, Griggs RC, Matthews E. Periodic paralysis. *Handb Clin Neurol.* 2018; 148:505-20. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00032-6.
- Farooque U, Cheema AY, Kumar R., Saini G, Kataria S. Primary Periodic Paralysis: A Review of Etiologies and Their Pathogeneses. *Cureus.* 2020; 12: e10112. doi:10.7759/cureus.10112.
- Ahlawat SK, Sachdev A. Classic diseases revisited: Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J.* 1999; 75:193-7. doi.org/10.1136/pgmj.75.882.193(2005).
- 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. doi.org/10.1136/bmj.303.6810.1096.
- Nicoletti T, Modoni A, Silvestri G. Secondary hypokalemic periodic paralysis as a rare clinical presentation of Conn syndrome. *Clinical Neurophysiology.* 2018; 129:2505-6. doi.org/10.1016/j.clinph.2018.09.003.
- Lin SH. Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Mayo Clinic Proc.* 2005; 80:99-105. doi.org/10.4065/80.1.99.
- Oliveira R, Ramalho Rocha F, Teodoro T, Oliveira Santos M. Acute non-traumatic tetraparesis – Differential diagnosis. *J Clin Neurosci.* 2021; 87:116-24. doi.org/10.1016/j.jocn.2021.02.024.
- Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2016; 40:480-90. doi.org/10.1152/advan.00121.2016.
- Iqbal QZ, Niazi M, Zia Z, Sattar SBA. A Literature Review on Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Cureus.* 2020; 12:e10108. doi: 10.7759/cureus.10108.
- Falhammar H, Thorén M, Calissendorff J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. *Endocrine.* 2013; 43, 274-284. doi:10.1007/s12020-012-9777-x.
- Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:985-8. doi:10.1681/ASN.2012010046.
- Puwanant A, Ruff RL. INa and IKir are reduced in Type 1 hypokalemic and thyrotoxic periodic paralysis. *Muscle Nerve.* 2010;42:315-27. doi: 10.1002/mus.21693.
- Mount D. Causes of hypokalemia in adults. *Uptodate.* 2022. [Consultado a 29 Março 2022] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hypokalemia-in-adults>.
- Sardar Z, Waheed Kh AF, Javed MA, Akhtar F, Bokhari SR. Clinical and Etiological Spectrum of Hypokalemic Periodic Paralysis in a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus.* 2019; 11: e3921. doi:10.7759/cureus.3921.
- Magsino CH Jr, Ryan AJ Jr. Thyrotoxic periodic paralysis. *South Med J.* 2000; 93:996-1003. PMID: 11147484.
- Yokota N, Uchida T, Sasaki A, Kobayashi K, Kida O, Yamamoto Y, et al. Thyrotoxic Periodic Paralysis Complicated with Primary Aldosteronism. *Japan J Med.* 1991; 30:219-23. doi.org/10.2169/internalmedicine1962.30.219.
- Hsieh MJ, Lyu RK, Chang WN, Chang KH, Chen CM, Chang HS, et al. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. *Eur J Neurol.* 2008; 15:559-64. doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02132.x
- Hannon MJ, Behan LA, Agha A. Thyrotoxic periodic paralysis due to excessive L-thyroxine replacement in a Caucasian man. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46:423-5. doi.org/10.1258/acb.2009.009012.
- Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AW, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell.* 2010; 140:88. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.024.
- Cheng CJ, Lin SH, Lo YF, Yang SS, Hsu YJ, Cannon SC, Huang CL. Identification and functional characterization of Kir2.6 mutations associated with non-familial hypokalemic periodic paralysis. *J Biol Chem.* 2011; 286: 27425-35. doi: 10.1074/jbc.M111.249656.
- Shih-Hua L. Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80:99-105. doi: 10.1016/S0025-6196(11)62965-0.
- Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med.* 1999; 159:601-6. doi: 10.1001/archinte.159.6.601.
- Lu KC, Hsu YJ, Chiu JS, Hsu YD, Lin SH. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Emerg Med.* 2004; 22:544-7. doi: 10.1016/j.ajem.2004.09.016.
- Galati SJ. Primary aldosteronism: Challenges in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:355-69. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.010.
- Wrenn SM, Vaidya A, Lubitz CC. Primary aldosteronism. *Gland Surg.* 2020;9:14-24. doi:10.21037/gs.2019.10.23.
- Ma JT, Wang C, Lam KS, Yeung RT, Chan FL, Boey J, et al. Fifty cases of primary hyperaldosteronism in Hong Kong Chinese with a high frequency of periodic paralysis. Evaluation of techniques for tumour localisation. *Q J Med.* 1986;61:1021-37.
- Balhana S, Pina H, Machete M, Aragues JM, Noronha C. Conn's syndrome: an unusual cause of periodic paralysis. *Cureus.* 2022; 14: e24880. doi:10.7759/cureus.24880.
- Elson MJ, Wang VL, Sharma J. Management of Conn's Syndrome Associated with Hypokalemic Nonperiodic Paralysis. *Am Surg.* 2020; 1;86:e33-e34.
- Hsiao YH, Fang YW, Leu JG, Tsai MH. Hypokalemic Paralysis Complicated by Concurrent Hyperthyroidism and Hyperaldosteronism: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2017; 18:12-6. doi.org/10.12659/AJCR.901793.
- Armanini D, Calò L, Semplicini A. Pseudohyperaldosteronism:

- pathogenetic mechanisms. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40:295-335. doi: 10.1080/713609355.
32. Lanzi R, Previtali SC, Sansone V, Scavini M, Fortunato M, Gatti E, et al. Hypokalemic periodic paralysis in a patient with acquired growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30:341–5. doi.org/10.1007/BF03346302.
  33. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A. Insulin resistance in subjects with a history of thyrotoxic periodic paralysis (TPP). *Clin Endocrinol.* 2009;70:794-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03395.x.
  34. Gandhi K, Prasad D, Malhotra V, Agrawal D. Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemic tetany and hypokalemic periodic paralysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016; 27:1026. doi.org/10.4103/1319-2442.190881.
  35. Sinaga F, Naibaho RM, Sibuea WH. Gitelman syndrome: an important cause of severe hypokalemia and periodic paralysis. *World J Nephrol Urol.* 2016; 5:40–7. doi.org/10.14740/wjnu270e.
  36. Ranaweerage R, Perera S, Gunapala A. Hypokalaemic paralysis and metabolic alkalosis in a patient with Sjögren syndrome: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2021; 22:159. https://doi.org/10.1186/s12882-021-02371-5.
  37. Yılmaz H, Kaya M, Özbek M, Üreten K, Safa Yıldırım İ. Hypokalemic periodic paralysis in Sjogren's syndrome secondary to distal renal tubular acidosis. *Rheumatol Int.* 2013; 33:1879–82. doi.org/10.1007/s00296-011-2322-z.
  38. Singh PK, Rajput R, Banerjee S, Garg K. Unilateral renal artery stenosis presenting as acute flaccid paralysis: a rare presentation. *BMJ Case Rep.* 2018; bcr-2018-225889. doi.org/10.1136/bcr-2018-225889.
  39. Pfisterer N, Stöllberger C, Finsterer J. Severe Acquired Hypokalemic Paralysis in a Bodybuilder After Self-Medication with Triamterene/Hydrochlorothiazide. *Clin J Sport Med.* 2020; 30:e172–e174. doi.org/10.1097/JSM.0000000000000763.
  40. Gupta T, Mandot A, Desai D, Abraham P, Joshi A. Celiac crisis with hypokalemic paralysis in a young lady. *Indian J Gastroenterol.* 2016; 25:259-60.
  41. Ramirez S, Lytle M, Togores E, Parellada J, Carlan SJ, Madruga M, et al. Successful Treatment of Hypokalemic Rhabdomyolysis Caused by a Pancreatic VIPoma: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 1723–7. doi.org/10.12659/AJCR.918213.
  42. Orman RA, Lewis JB Jr. Flaccid quadriplegia associated with Yersinia enterocolitis-induced hypokalemia. *Arch Intern Med.* 1989; 149:1193-4.
  43. Ruff RL. Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K current. *Neurology.* 1999; 53:1556. doi.org/10.1212/WNL.53.7.1556.
  44. Tucker C, Villanueva L. Acute hypokalemic periodic paralysis possibly precipitated by albuterol. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70:1588–91. doi.org/10.2146/ajhp130086.
  45. Wongraoprasert S, Buranasupkajorn P, Sridama V, Snaboon T. Thyrotoxic Periodic Paralysis Induced by Pulse Methylprednisolone. *Intern Med.* 2017; 46:1431–4. doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0044.
  46. Tigas S, Papachilleos P, Ligkros N, Andrikoula M, Tsatsoulis A. Hypokalemic paralysis following administration of intravenous methylprednisolone in a patient with Graves' thyrotoxicosis and ophthalmopathy. *Hormones.* 2011; 10:313–6. doi.org/10.14310/horm.2002.1323.
  47. Kulkarni M. Hypokalemic paraplegia in pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8:OD03-4. doi.org/10.7860/JCDR/2014/8793.4433.
  48. Lajara-Nanson WA. Cocaine induced hypokalaemic periodic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73:92. doi.org/10.1136/jnnp.73.1.92.
  49. Roy A, Tripathi AK, Verma SP, Reddy H, Jain N. Acute hypokalaemic quadriplegia in dengue fever. *Case Rep.* 2011; bcr1120103514. doi.org/10.1136/bcr.11.2010.3514.
  50. Sinha S, Mukherji A, Chandrakar S. Hypokalaemic paralysis in an adult case of Plasmodium vivax malaria. *Malaria Journal.* 2013; 12:111. doi.org/10.1186/1475-2875-12-111.
  51. Baburaj P, Varma SS, Harikrishnan BL. Hypokalemic paralysis in leptospirosis. *J Assoc Physicians India.* 2012; 60:53-4.
  52. Rampal, Sharda M, Meena H. Hypokalemic paralysis following Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India.* 2007; 55:598.
  53. Kaushik A, Garg A, Singh BM, Agarwal AK, Wani SN. Hypokalaemic paralysis associated with COVID-19 Infection. *J Assoc Physicians India.* 2021; 69:78-9.
  54. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Network Open.* 2020; 3:e2011122. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.