

Paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxisque chez un Caucasien

A. Lionet, J. Barsumau et R. Azar

Service de néphrologie, Centre hospitalier de Dunkerque

Résumé • Summary

Les auteurs rapportent le cas d'un patient caucasien qui présente une paralysie périodique avec hypokaliémie révélant une hyperthyroïdie cliniquement latente. Ils discutent les principales hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer les relations entre l'hyperthyroïdie et la survenue des paralysies musculaires par l'intermédiaire d'une perturbation de la dépolarisation des membranes des fibres musculaires. Une prédisposition génétique explique la plus grande fréquence de cette pathologie chez les asiatiques et sa rareté dans la race blanche. Le traitement de l'hypokaliémie n'est indiqué que dans les hypokaliémies sévères avec retentissement cardiaque. Un traitement par bêta-bloquant est recommandé parallèlement au traitement de la thyrotoxicose.

Mots-clés: Paralysie périodique thyrotoxisque – Maladie de Basedow – Hyperthyroïdie – Hypokaliémie.

We report the case of a caucasian patient with a presentation of a periodic paralysis associated with hypokalaemia disclosing Graves' disease. Major pathophysiological hypotheses are discussed in order to explain relationships between hyperthyroidism and paralysis through a disturbance of the excitability of the muscle fibres. A genetic predisposition explains the high incidence of this affection in asiatic population while it is uncommon in caucasian race. Potassium supplementation is not needed in order to correct hypokalaemia except in case of cardiac disturbances. Treatment by beta-blockers is advisable with the specific treatment of hyperthyroidism.

Key words: Thyrotoxic periodic paralysis – Graves disease – Hyperthyroidism – Hypokalaemia.

● Abréviations

PTT: Paralysie périodique thyrotoxisque
PPH: Paralysie périodique hypokaliémique

GTTK: Gradient trans-tubulaire du potassium
Na/K ATPase: Pompe sodium potassium consommant adénosine triphosphate

■ Introduction

Les maladies paralytiques périodiques familiales sont des maladies génétiques dues à des anomalies de dépolarisation de la membrane musculaire. Pathologies rares, elles sont de ce fait souvent méconnues. Cependant, le diagnostic devient aisé si le patient est vu en période paralytique et l'anamnèse contributive. La paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxisque (PPT) est une forme secondaire de paralysie périodique hypokaliémique (PPH). Les accès paralytiques constituent une complication de la thyrotoxicose qu'ils peuvent révéler.^{1,2} Fréquemment rencontrée chez les sujets jeunes d'origine asiatique, elle est exceptionnelle chez le sujet de race blanche.^{3,4} C'est le cas de l'observation que nous rapportons ici.

■ Observation

Un sujet âgé de 24 ans, Caucasien, est admis dans le service des urgences pour déficit moteur des quatre membres. Ses anté-

cédents ne sont constitués que d'une appendicectomie. Il n'y a pas de prise médicamenteuse ni de toxique. L'interrogatoire retrouve l'existence d'un épisode identique quinze jours auparavant. Celui-ci était précédé douze heures avant d'un effort physique intense. Le déficit moteur prédominait alors aux racines des cuisses et a totalement régressé au bout de trois heures. Depuis le patient a noté des douleurs vespérales musculaires des membres inférieurs, inadaptées aux efforts physiques pratiqués. Le jour de son hospitalisation, le patient se lève à 6 heures du matin, il note alors une faiblesse inhabituelle des membres inférieurs. Quelques heures plus tard, il est tétraparétique et la marche est impossible.

A l'admission, l'examen neurologique montre un déficit moteur des membres supérieurs et inférieurs prédominant aux ceintures. Les réflexes ostéotendineux et idiomusculaires sont abolis. Il n'y a pas de signes d'irritation pyramidale ni de fasciculations. Il n'existe pas de myotonie. Les muscles respiratoires et de la face sont respectés. Il n'y a pas d'anomalie de la sensibilité et la pression des masses musculaires n'est pas douloureuse. Il existe une moiteur cutanée. La pression artérielle est à 110/80 mmHg,

Le patient est normothermique, il n'y a ni diarrhée ni vomissement. L'ionogramme sanguin retrouve une kaliémie à 1,6 mEq/l. La bicarbonatémie veineuse est à 22 mEq/l, la chlorémie à 104 mEq/l. Il n'y a pas de déficit en magnésium (magnésémie 19,2 mg/l, magnésurie 123 mg/l). La natriurèse est dosée à 122 mEq/l, la kaliurèse est à 20 mEq/l. L'osmolalité plasmatique est mesurée à 293 mOsm/l, l'osmolalité urinaire est mesurée parallèlement à 859 mOsm/l, le gradient transtubulaire du potassium (GTTK) est calculé à 1,7 en faveur d'une hypokaliémie d'origine extrarénale. L'excrétion fractionnelle du potassium est calculée à 4,54. La calcémie est mesurée à 91 mg/l en regard d'une protidémie à 75 g/l, la phosphatémie est à 41 mg/l. Les enzymes musculaires sont normales (CPK 82 mU/l, aldolase 6 microg/l). L'ECG déroule un rythme sinusal et l'on note des ondes T diphasiques.

Le déficit musculaire régressera huit heures après la constatation de la tétraparésie et quatre heures après l'admission alors que le patient n'aura reçu que 2 grammes de chlorure de potassium par voie intraveineuse. Une nouvelle évaluation clinique retrouve des réflexes vifs aux quatre membres, avec un tremblement fin des extrémités. Le patient est tachycarde à 124 pulsations par minute et la palpation cervicale retrouve un goitre modéré. Il n'existe pas de signes oculaires évocateurs de maladie de Basedow. Une hyperthyroïdie est suspectée et confirmée par le dosage de l'hormonémie thyroïdienne, la TSH est inférieure à 0,01 microU/ml (norme: 0,30-4,30), la T4 libre à 28,8 pg/ml (norme: 10-18) et la T3 totale à 3,05 ng/ml (norme: 0,80-2). Les anticorps antiperoxydases sont supérieurs à 1000 U/ml et les anticorps antithyroglobuline à 418 U/ml (N < 100 U/ml). La recherche d'anticorps antirécepteurs de la TSH (TBII) est positive à 8,4 U/ml (N < 2 U/ml). L'échographie thyroïdienne confirme la présence d'un goitre homogène. A la scintigraphie, la glande thyroïde fixe le traceur de façon harmonieuse. Le diagnostic de maladie de Basedow-Grave est retenu. L'étude génétique retrouve les haplotypes HLA B16/B24 et A2/24.

Un traitement par antithyroïdien de synthèse a été instauré (néomercazole 40 mg/j) en association à un bêta-bloquant (propranolol 60 mg/j). L'évolution clinique est favorable avec disparition des signes cliniques frustes de l'hyperthyroïdie. Le patient devait toutefois rapporter deux mois plus tard un nouvel épisode de paralysie résolutif succédant à un arrêt six jours plus tôt du traitement médicamenteux repris par la suite avec une disparition totale de la symptomatologie musculaire.

■ Discussion

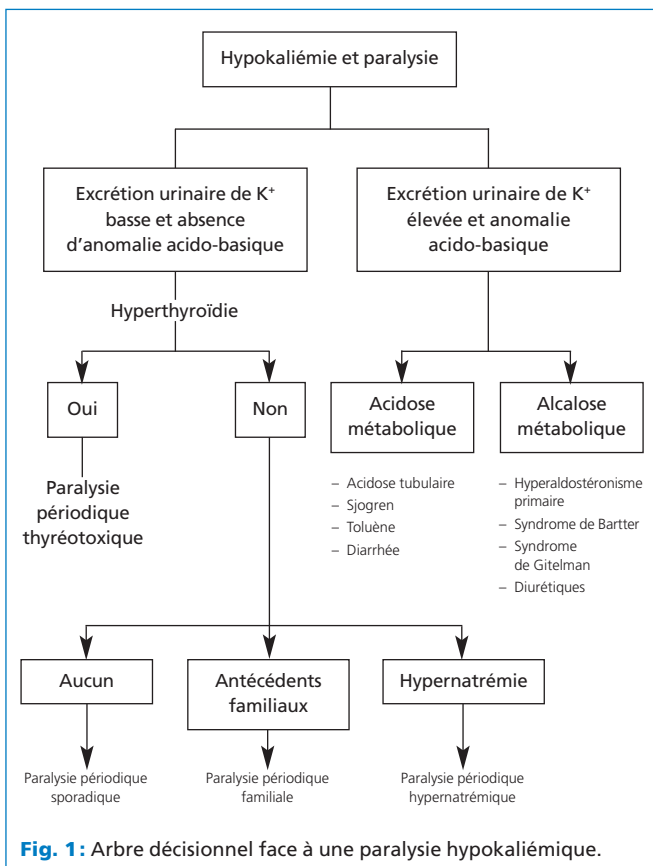
La paralysie périodique thyrotoxisique correspond à une paralysie périodique hypokaliémique secondaire à une thyrotoxicose. Maladie rare, elle s'observe préférentiellement chez l'homme jeune (20 à 40 ans) d'origine asiatique. Elle touche 2 à 20% des sujets asiatiques hyperthyroïdiens pour 0,1 à 0,2% des hyperthyroïdiens de race blanche.^{5,6} L'hyperthyroïdie précède les crises paralytiques dans 50% des cas. Il n'a pas été démontré de relation entre la fréquence des crises ou leur gravité et le degré d'hyperthyroïdie. De même l'étiologie de la dysthyroïdie (maladie de Basedow, nodule ou goitre thyrotoxisique, thyroïdite, etc.) ne présage pas du risque de PPT.⁷ Les facteurs déclenchants incriminés sont les repas riches en hydrates de carbone, l'alcool, le stress, et le repos après un effort physique intense. Le déficit musculaire prédomine aux ceintures, respectant les muscles de la

face et le diaphragme. Rarement un seul groupe musculaire peut être atteint. La durée des crises est de quelques heures à deux jours. Durant celles-ci, les réflexes ostéotendineux et idiomusculaires sont absents, il n'y a pas de myotonie paradoxale. Initialement l'examen neurologique réalisé entre les épisodes paralytiques ne retrouve pas de déficit musculaire.⁸ Cependant avec la répétition des crises peut apparaître un déficit musculaire lié à une dégénérescence vacuolaire non spécifique des rhabdomyocytes. Celle-ci est rencontrée également dans les paralysies périodiques hyperkaliémiques, les myopathies et les polymyosites. Elle est due à une dégénérescence graisseuse du réticulum sarcoplasmique.⁹ Elle peut être mise en évidence par la biopsie musculaire ou par l'IRM qui retrouve des signaux de tonalité graisseuse dans le muscle.

L'étude électrophysiologique neuromusculaire réalisée en dehors des crises ne retrouve pas d'anomalie de la conduction nerveuse motrice ou sensitive ni d'anomalie de la transmission neuromusculaire à l'examen de la stimulation nerveuse répétitive.¹⁰ Après sensibilisation par l'effort, la stimulation répétitive musculaire retrouve un allongement de la durée de réponse motrice aux dépens de la phase de repolarisation. Cette réponse n'est pas modifiée chez les sujets normaux.¹¹ En période paralytique, les conductions nerveuses sensibles et motrices sont respectées avec une absence d'activité musculaire à la stimulation.

Les perturbations ioniques ne se retrouvent qu'en période de crise paralytique et sont caractérisées par l'existence d'une hypokaliémie inférieure à 3 mEq/l. Des éléments paracliniques discriminatifs sont alors nécessaires pour éliminer les autres étiologies d'hypokaliémie responsables d'un déficit musculaire. Les éléments les plus sensibles sont la recherche d'une anomalie acido-basique et l'évaluation de l'élimination urinaire de potassium. Celle-ci peut être faite par l'évaluation de la kaliurèse et/ou du gradient transtubulaire du potassium (GTTK): (urine/plasma[K+])/ (urine/plasma [osmolalité]). Un GTTK inférieur à 2 est en faveur d'une réponse rénale adaptée à une perte de potassium extrarénale. Un GTTK supérieur à 5 correspond à une sécrétion tubulaire corticale de potassium.¹² Ainsi en l'absence d'anomalie acido-basique, un GTTK inférieur à 2 sans perte digestive est en faveur d'un transfert transmembranaire de potassium, mécanisme incriminé dans la PPT. Une conduite à tenir diagnostique des situations associant une paralysie et une hypokaliémie est proposée dans la figure 1.¹³

Le mécanisme physiopathologique de la PPT est complexe et incertain. La paralysie musculaire est liée à une dépolarisation membranaire qui aboutit à une inactivation du canal sodique, rendant la membrane des fibres musculaires inexcitable.¹¹ Cette dépolarisation membranaire pourrait être favorisée par un défaut d'activation des canaux potassiques calcium dépendant.¹⁴ L'hypokaliémie peut être expliquée par une surstimulation de la pompe Na/K ATPase par l'hyperthyroïdie entraînant un transfert intracellulaire de potassium. De manière directe, les hormones thyroïdiennes augmentent le nombre des pompes Na/K ATPase au niveau de la membrane musculaire et accroissent leur activité.¹⁵ De plus, l'hyperthyroïdie entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire au potassium responsable d'une dépolarisation des fibres musculaires. De façon indirecte, l'hyperthyroïdie entraîne un hyperinsulinisme¹⁶ ainsi qu'une stimulation adrénergique,¹⁷ autant de facteurs augmentant l'activité de la pompe Na/K ATPase.¹⁸⁻²⁰ Cependant, ces mécanismes seuls ne permettent pas d'expliquer la faible incidence des PPT chez les sujets



hyperthyroïdiens ainsi que la forte prévalence chez les sujets d'origine asiatique. Le caractère majoritairement ethnique de cette pathologie permet d'évoquer une prédisposition génétique, comme le laisse suspecter la fréquence des haplotypes A2Bw22 et Aw19B17.²¹ La prédominance masculine de l'affection serait corrélée avec l'activité de la Na/K ATPase constitutionnellement plus basse chez l'homme et plus basse chez l'Asiatique que chez le Caucasien. Le mécanisme du phénomène périodique de la paralysie demeure inconnu. L'hypothèse d'un dysfonctionnement des canaux calciques dihydropyridiniques, insuffisant à lui seul pour entraîner une crise paralytique (comme lors des paralysies périodiques hypokaliémiques familiales idiopathiques), mais permettant une prédisposition à la PPT, a été évoquée.²² Cependant, il a été rapporté un cas exceptionnel d'hyperthyroïdie induite artificiellement par l'administration d'hormones thyroïdiennes chez un patient affecté d'une PPH familiale sans qu'il y ait eu d'aggravation de l'état musculaire.⁸ Ceci souligne la complexité de la relation thyrotoxicose-paralysie périodique dans la PPT.⁵ Des hypophosphatémies ont été rapportées dans certains cas de paralysies thyrotoxiques. Elles seraient secondaires à l'hyperinsulinisme rencontré dans cette pathologie, les insulinémies étant significativement plus élevées chez les patients victimes d'une PPT que chez ceux ayant une thyrotoxicose sans paralysie.^{23,24}

La supplémentation potassique a été le premier traitement proposé pour diminuer la durée des crises paralytiques de la PPT. Cependant cette méthode expose au risque d'hyperkaliémie par un phénomène de rebond. A la suite de découverte des mécanismes incriminés dans la paralysie chez les patients hyperthyroïdiens, un traitement par les bêta-bloquants a été proposé.^{10,18,19,25}

Celui-ci permet de lutter contre l'hyperactivité adrénergique (diminution des symptômes de l'hyperthyroïdie et lutte contre le transfert transmembranaire de potassium) et présente le principal avantage de ne pas entraîner d'hyperkaliémie par effet de rebond. Le propranolol est recommandé car il présente l'avantage d'avoir une absorption gastrique rapide et une demi-vie courte.

Le traitement de fond de la PPT est celui de l'hyperthyroïdie. Tout traitement insuffisant entraîne la réapparition des symptômes musculaires. De même si une thyroïdectomie est nécessaire, une opothérapie substitutive devra être progressive et le contrôle de l'équilibre thyroïdien parfait afin d'éviter la survenue de nouvelles crises paralytiques.

Conclusion

Les déficits musculaires associés à une hypokaliémie par transfert intracellulaire de potassium doivent faire évoquer une paralysie périodique hypokaliémique. Une enquête familiale doit alors être réalisée, ainsi que la recherche d'une thyrotoxicose. Dans le cadre des PPT seules les hypokaliémies profondes avec un retentissement cardiaque, peuvent bénéficier d'une supplémentation potassique intraveineuse en unité de soins intensifs, le risque de survenue d'une hyperkaliémie étant important en cas d'un apport rapide et massif de potassium.²⁶ Aucun apport potassique n'est utile si l'accès paralytique et l'hypokaliémie s'amendent spontanément, un rebond hyperkaliémique est toujours possible. En revanche, celui-ci peut s'avérer nécessaire et écourte la paralysie en cas d'hypokaliémie profonde tout en évitant les complications cardiaques de celles-ci.²⁷ Dans tous les cas, un traitement par bêta-bloquant sera débuté en attente d'une prise en charge étiologique de l'hyperthyroïdie.

Adresse de correspondance :

Dr Raymond Azar
Service de néphrologie
Centre hospitalier de Dunkerque
BP 6-367
F-59385 Dunkerque Cedex 1
E-mail : raymond.azar@ch-dunkerque.fr



Références

1. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1992 ; 71 : 109-20.
2. Sidibe EH, Diagne PM, Ly AB, Ndiye IP, Sow AM. Neuromyopathies thyrotoxiques. *Rev Neurol* 1998 ; 154 : 330-3.
3. Van Dam GM, Reisman Y, Van Wieringen K. Hypokalaemic thyrotoxic periodic paralysis: Case report and review of an Oriental syndrome. *Neth J Med* 1996 ; 49 : 90-7.
4. Engel AG. Neuromuscular manifestations of Graves' disease. *Mayo Clin Proc* 1972 ; 47 : 919-25.
5. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *Q J M* 1996 ; 89 : 463-8.

6. Shizume K, Shishiba Y, Kuma K, Noguchi S, Tajiri J, Ito K, Noh JY. Comparison of the incidence of association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan in 1957 and 1991. *Endocrinol Jpn* 1992; 39: 315-8.
7. Penisson-Besnier I, Letournel F, Kerkeni N, Dubas F, Alquier P, Rohmer V. Paralysie périodique hypokaliémique révélant une thyrotoxicose. *Presse Med* 1998; 27: 1430-1.
8. Engel AG. Thyroid function and periodic paralysis. *Am J Med* 1961; 30: 327-33.
9. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, Tabti N, Nicole S, Reboul J, Rime-Davoine CS. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 1996; 49: 9-18.
10. Navarro V, Fournier E, Girard S, Delattre JY, Eymard B. Paralysie périodique hypokaliémique révélatrice d'une maladie de Basedow. Etude clinique et électrophysiologique. *Rev Neurol* 2000; 156: 59-61.
11. Fournier E. Examen électromyographique et étude de la conduction nerveuse. Paris: Edition Med Inter, 1998.
12. Kamel KS. Disorders of potassium homeostasis: An approach based on pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 597-613.
13. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *Q J M* 2001; 94: 133-9.
14. Ruff RL, Simoncini L, Stühmer W. Slow sodium channel interaction in mammalian muscle: A possible role in regulating excitability. *Muscle Nerve* 1988; 11: 502-10.
15. Kjeldsen K, Norgaard A, Gotzsche CO, Thomassen A, Clausen T. Effect of thyroid function on number of Na-K pumps in human skeletal muscle. *Lancet* 1984; 2: 8-10.
16. Shishiba Y, Shimizu T, Saito T, Shizume K. Elevated immunoreactive insulin concentration during spontaneous attacks in thyrotoxic periodic paralysis. *Metabolism* 1972; 21: 285-90.
17. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88: 642-6.
18. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokaliemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 620-3.
19. Clausen T. Regulation of active Na⁺/K⁺ transport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1986; 66: 542-80.
20. 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.
21. Yeo PP, Chan SH, Lui KF, Wee GB, Lim P, Cheah JS. HLA and thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ* 1978; 2: 930.
22. Cannon SC. Spectrum of sodium disturbances in nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Kidney Int* 2000; 57: 772-9.
23. Lee KO, Taylor EA, Oh VMS, Cheah JS, Aw SE. Hyperinsulinaemia in thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Lancet* 1991; 337: 1063-4.
24. Reynaud F, Malbec M, Benyakoub D, Wagner M, Caussanel JP. Paralysie périodique hypokaliémique et hyperthyroïdie chez un Caucasien. *Rev Neurol* 2002; 58: 1207-9.
25. Yeung RT, Tse TF. Thyrotoxic periodic paralysis. Effect of propranolol. *Am J Med* 1974; 57: 584-90.
26. Manoukian M, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episode. *Arch Intern Med* 1999; 159: 601-6.
27. Chatot-Henry C, Smadja D, Longhi R, Brebion A, Sobesky G. Paralysie périodique thyrotoxic: deux nouveaux cas chez des patients de race noire. *Rev Med Interne* 2000; 21: 632-4.

Date de soumission : novembre 2002 Date d'acceptation : juillet 2003