

(مقاله پژوهشی)

بررسی فلج دوره ای هیپوکالمیک در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید

حاجیه بی بی شهبازیان^{۱*}، سید بهمن قادریان^{**}، تینا وثوقی^{***}، مرضیه قاسمی^{****}

چکیده

زمینه و هدف: شیوع فلج دوره ای هیپوکالمیک در جوامع مختلف، متفاوت گزارش شده است. با توجه به بروز تظاهرات بالینی گوناگون در افراد مبتلا و لزوم درمان آنها، خصوصیات این بیماری در مراجعین به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز مورد بررسی قرار گرفته اند.

روش بررسی: در این مطالعه شیوع و خصوصیات فلج دوره ای هیپوکالمیک در ۲۴۱۳ بیمار هایپر تیروئیدی مراجعه کننده به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز مورد بررسی قرار گرفته است. در بررسی همه بیماران یک پرسشنامه شامل سن، جنس، علت هایپر تیروئیدی، وجود یا عدم وجود افتالموپاتی، عوارض پوستی بیماری گریوز، سابقه فلج، اندام گرفتار حین فلج، علل مستعد کننده حمله، تعداد حملات تا موقع مراجعه، زمان شروع حملات و سطح پتاسیم حین حمله تکمیل گردید.

یافته ها: حدود ۵۲ درصد بیماری گریوز داشتند. ۶۹ درصد از بیماران زن بودند. ۱۹ نفر (۸/۰ درصد) سابقه فلج دوره ای هیپوکالمیک در ماه های گرم سال داشتند که همگی مردان مبتلا به بیماری گریوز بودند. سن متوسط آنها $30/2 \pm 10/7$ سال بود. اختلال ECG و فلج عضلات تنفسی در هیچکدام از بیماران دیده نشد. میانگین پتاسیم سرم در حملات فلج mEq/L $2/6 \pm 0/67$ بود. علل مستعد کننده حملات فلج شامل فعالیت شدید بدنی، مصرف کربوهیدرات و شیرینی، عفونت ها و تزریق کورتیکواستروئید بود. در ۹ مورد از بیماران (۳/۴۷ درصد) هیچ عامل مستعد کننده ای دیده نشد. در هیچ بیماری پس از درمان موفقیت آمیز پرکاری تیروئید، فلج دوره ای هیپوکالمیک دیده نشد.

نتیجه گیری: فلج دوره ای هیپوکالمیک عمدتاً در مردان مبتلا به بیماری گریوز در آب و هوای گرم و پس از قطع درمان آنتی تیروئید اتفاق می افتد. هیچ گونه فلجی پس از درمان موفقیت آمیز هایپر تیروئیدی دیده نشد.

م ع پ ۱۳۸۹؛ ۹(۴): ۳۳۱-۳۳۷

کلید واژگان: هیپوکالمی، هایپر تیروئیدی، فلج

* دانشیار، فوق تخصص غدد و رئیس مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه جندی شاپور اهواز

** استادیار، فوق تخصص غدد، عضو مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه جندی شاپور اهواز

*** متخصص بیماری های داخلی، بیمارستان گلستان اهواز

**** پزشک عمومی، معاون اجرایی مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسول: Email: hjb_shahbazian@yahoo.com

اعلام قبولی: ۱۳۸۹/۳/۲۵

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۹/۳/۹

دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۰/۹

مقدمه

فلج دوره ای تیروتوکسیک (TPP) با حملات قابل برگشت ضعف عضلانی شدید به علت کاهش سطح پتاسیم خون و تیروتوکسیکوز مشخص می شود. TPP به طور شایع در بیماران مبتلا به گریوز رخ می دهد ولی ممکن است در تیروتوکسیکوز با هر علتی از جمله مصرف تیروکسین با دوز بالا (۱)، تیروئیدیت (۲)، گواترتوکسیک ندولر (۳) آدنوم توکسیک (۴)، تومور ترشح کننده TSH (۵)، دریافت بیش از حد "ید" (۶) رخ دهد.

TPP ممکن است اولین یافته بیماری گریوز باشد یا در طی عود یا بعد از درمان آن با ید ایجاد شود (۷).

بیماران معمولاً مردان ۲۰-۴۰ ساله هستند. اگرچه TPP در نوجوانان هم گزارش شده است (۹،۸). حملات به شکل ضعف عضلانی موقتی عودکننده است که از ضعف عضلانی خفیف تا فلج کامل بروز می کند. عضلات پروگزیمال با شدت بیشتری نسبت به عضلات دیستال درگیر می شوند. معمولاً حملات چند ساعت بعد از مصرف غذای سنگین یا در اوائل صبح اتفاق می افتند. حملات معمولاً بعد از مصرف غذای غنی از کربوهیدرات یا میان وعده های شیرین، الکل یا ورزش سنگین اتفاق می افتند (۱۰) و در مناطق نیم کره جنوبی بیشتر در تابستان اتفاق می افتند (۱۱).

TPP فقط در حضور هیپرتیروئیدیسم اتفاق می افتد و زمانی که هورمون های تیروئیدی نرمال شدند بهبود می یابد (۱۰).

TPP بیماری اسپورادیک است و بیشتر مردان آسیایی را درگیر می سازد و فرم های فامیلیال آن نادر است (۱۲،۱۳،۱۴).

ویژگی اصلی TPP هیپوکالمی است. در فاز بهبودی از فلج، پتاسیم سرم می تواند نرمال باشد. (۱۰)

هیپوکالمی به علت شیفت پتاسیم به داخل سلول ایجاد می شود و دفع ادراری پتاسیم، نرمال یا پایین است و اختلال اسید و باز وجود ندارد. (۱۵،۱۶).

در طی دوره فلج و هیپوکالمی قابل توجه، استفاده سریع از KCL باعث جلوگیری از عوارض قلبی ریوی می شود ولی بین KCL داده شده و سطح پتاسیم سرم در ابتدا و هنگام بهبود ضعف عضلانی ارتباط کمی وجود دارد (۱۱،۱۷).

پروپرانولول تزریقی یا خوراکی نیز در درمان به کار می رود که برخلاف KCL باعث هیپوکالمی جبرانی نمی شود. هدف اصلی درمان، کنترل هیپرتیروئیدی بیمار می باشد.

شیوع این عارضه بین بیماران تیروتوکسیک در جوامع مختلف، متفاوت می باشد و از ۰/۲-۰/۱ درصد در آمریکای شمالی (۷،۴) تا ۱/۹-۱/۸ درصد در چین و ژاپن (۱۹،۱۸) گزارش شده است. شیوع این عارضه در مردان ۷۰-۱۷ برابر زنان است. (۲،۱۱،۱۸،۱۹). در یک مطالعه در چین، ۱۳ درصد مردان و ۰/۱۷ درصد زنان این عارضه را نشان داده اند (۱۸). در مطالعه دیگری در ژاپن ۸/۶ درصد مردان و ۰/۴ درصد زنان تیروتوکسیک مبتلا به این عارضه بوده اند (۲).

در این مطالعه شیوع و خصوصیات TPP در بیماران هیپرتیروئید مراجعه کننده به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی اهواز بررسی شده است.

روش بررسی

در یک مطالعه توصیفی گذشته نگر که در درمانگاه غدد مرکز آموزشی درمانی گلستان دانشگاه جندی شاپور اهواز از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۶ صورت

یافته ها

خصوصیات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ ذکر شده اند.

۱۹ نفر از بیماران (۰/۸ درصد) حملات فلج پرودیگ هیپوکالمیک را داشتند که هر ۱۹ نفر مرد و همگی مبتلا به گریوز بودند.

بیماران مرد مبتلا به گریوز ۳۷۹ نفر بودند که ۱۵/۷ درصد از کل بیماران و ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به گریوز را تشکیل می دادند. سن متوسط بیماران مبتلا به فلج هیپوکالمیک 30.2 ± 10.7 سال بود. جوانترین فرد ۲۰ سال و مسن ترین آنها ۶۲ سال داشت. میانگین تعداد حملات در بین بیماران (2.6 ± 1.8) بود.

۷ نفر از ۱۹ نفر (۳۶ درصد) فقط فلج اندام تحتانی و ۱۲ نفر دیگر (۶۴ درصد) فلج هر ۴ اندام را داشتند. فلج عضلات تنفسی در هیچکدام از بیماران رخ نداد.

میزان متوسط پتاسیم سرم در حین حمله 2.6 ± 0.67 mEq/L بود. اختلال اسید و باز در هیچکدام از بیماران وجود نداشت. علل مستعد کننده حمله در جدول ۲ آورده شده اند.

گرفت، ۲۴۱۳ بیمار شامل ۱۶۸۶ زن و ۷۲۷ مرد مبتلا به تیروتوکسیکوز بررسی شدند. برای تشخیص علت تیروتوکسیکوز از معاینه بالینی در شرح حال، معاینه تیروئید از نظر وجود ندول، آزمایشات فانکشن تیروئید و در صورت لزوم اسکن تیروئید یا سونوگرافی استفاده شده بود. همه بیماران توسط یک متخصص غدد معاینه و پی گیری شده بودند و تشخیص علت تیروتوکسیکوز بر اساس یافته های فوق گذاشته شده بود. در طول دوره فلج، بیماران در بیمارستان بستری شده بودند و سطح پتاسیم سرم و علائم بالینی و علل مستعدکننده فلج، بررسی شده بود. برای همه بیماران یک پرسشنامه شامل سن، جنس، علت تیروتوکسیکوز، وجود یا عدم وجود افتالموپاتی و عوارض پوستی گریوز، سابقه فلج، اندام گرفتار حین فلج، علل مستعدکننده حمله، تعداد حملات تاکنون، زمان شروع حملات و سطح پتاسیم حین حمله تکمیل شد. جهت ارائه جداول فراوانی و شاخص های آماری از آمار توصیفی استفاده گردید.

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران

خصوصیات بیماران	مرد	زن	گریوز	گوآتر مولتی ندولر توکسیک	آدنوم توکسیک	سایر علل توکسیکوز
تعداد	۷۲۷	۱۶۸۶	۱۲۵۸	۹۰۶	۱۸۸	۶۱
درصد	۳۰	۷۰	۵۲/۲	۳۷/۵	۷/۸	۲/۵

جدول ۲: علل ایجاد مستعدکننده حمله فلج هیپوکالمیک در بیماران

عامل	تعداد	درصد
فعالیت شدید بدنی	۴	۲۱
مصرف شیرینی و کربوهیدرات	۲	۱۰/۵
عفونت شدید	۳	۱۵/۷
تزریق عضلانی کورتیکواستروئید	۱	۵/۳
بدون عوامل مستعدکننده	۹	۴۷/۳

کشورهای با شیوع بالا و پایین بود و با کشورهای آسیایی بیشتر قابل مقایسه است که علت آن می تواند مسائل اقلیمی و ژنتیکی باشد.

علیرغم اینکه تیروتوکسیکوز در زنان شایع تر است، TPP به شکل بارز در مردان اتفاق می افتد.

در یک مطالعه در چین TPP در ۱۳ درصد مردان و ۰/۱۷ درصد زنان تیروتوکسیک اتفاق افتاد (۱۸). در مطالعه ای در ژاپن در ۸/۶ درصد مردان و ۰/۴ درصد زنان تیروتوکسیک دیده شد (۲). بطور کلی نسبت آن در مردان به زنان از ۷۰-۱۷ برابر متغیر است (۱۹، ۱۸، ۱۱، ۷) در مطالعه حاضر TPP در ۵ درصد مردان تیروتوکسیک وجود داشت و هیچکدام از زنان تیروتوکسیک مبتلا به TPP نشدند. بیماران مبتلا به TPP معمولاً سن بین ۴۰-۲۰ سال دارند (۱۰) در مطالعه حاضر سن متوسط بیماران ۳۰/۲±۱۰/۷ بود که مشابه متوسط سن در سایر مطالعات بوده است. TPP در نوجوانان نیز گزارش شده است (۸، ۹). در جایی که در مطالعه حاضر جوانترین فرد مبتلا، ۲۰ ساله بود. حمله فلج عضلانی معمولاً از اندام تحتانی شروع می شود و به ندرت فلج عضلات تنفسی و چشمی در حمله شدید گزارش شده است. (۲۰، ۲۲) در مطالعه حاضر نیز همه بیماران فلج اندام تحتانی داشتند و هیچکدام دچار فلج عضلات تنفسی و چشمی نشدند و ۱۲ نفر از ۱۹ بیمار نیز دچار فلج هر ۴ اندام شدند.

حمله معمولاً با مصرف مواد غنی از کربوهیدرات، الکل و ورزش شدید، تشدید می شود. (۱۰) در مطالعه حاضر عوامل مستعدکننده به ترتیب عبارت بودند از: فعالیت شدید بدنی، عفونت شدید، مصرف شیرینی و کربوهیدرات، تزریق عضلانی کورتیکواستروئید.

میزان متوسط TSH در حین حمله ۰/۱۲±۰/۰۹ mIU/ml بود.

علائم چشمی (افتالموپاتی گریوز) در ۵ نفر (۲۶ درصد) با درجه خفیف تا متوسط وجود داشت. هیچکدام تظاهرات پوستی نداشتند.

۱۱ بیمار در فصل تابستان دچار فلج شدند و ۳ بیمار دیگر نیز در ماه های گرم سال (در منطقه مورد مطالعه ما اواخر بهار و اوائل پاییز) دچار علائم شدند. در کل، ۷۳ درصد بیماران در هوای گرم دچار علائم شدند. همه بیماران تحت درمان KCL وریدی و خوراکی و پروپرانولول قرار گرفتند.

در ۱۸ بیمار، درمان هیپرتیروئیدی با ید رادیواکتیو و در یک بیمار با خارج کردن کامل تیروئید انجام شد. ۱۲ بیمار (۶۳ درصد) به دنبال درمان دچار هیپوتیروئیدی شدند و بقیه طی پی گیری یوتایروئید باقی ماندند. طی ۶ ماه تا ۵ سال پی گیری، هیچکدام از بیماران بعد از درمان هیپرتیروئیدی، دچار حمله فلج هیپوکالمیک نشدند.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می دهد که فلج پرئودیک دوره ای در ۰/۸ درصد کل بیماران تیروتوکسیک و ۵ درصد مردان و هیچکدام از زنان بررسی شده ایجاد نشده است و بیماران تحت بررسی صرفاً بیماران مبتلا به گریوز بوده اند و این عارضه در سایر بیماران تیروتوکسیک دیده نشده است.

TPP عارضه نادر تیروتوکسیکوز می باشد که شیوع آن در جوامع مختلف متفاوت است و از ۰/۱-۰/۲ در شمال آمریکا (۱۸، ۴) تا ۱/۸-۱/۹ درصد در چین و ژاپن (۱۹، ۲۰) می باشد. در مطالعه حاضر شیوع عارضه فلج دوره ای هیپوکالمیک، میانگینی از

اختلال اسید و باز در موارد TPP وجود ندارد (۱۶،۱۵) در مطالعه حاضر نیز اختلال اسید و باز وجود نداشت. در مطالعات انجام شده هیپوکالمی به علت شیفت پتاسیم به داخل سلول اتفاق می افتد (۱۰) که این هم در مطالعات قبلی TPP بعد از طبیعی شدن هورمون های تیروئید، عود نکرده است و هدف از درمان، کنترل هیپرتیروئیدیسم است (۱۰) در مطالعه حاضر نیز طی پیگیری در بیماران که از ۶ ماه تا ۵ سال به طول انجامیده، پس از درمان پرکاری تیروئید، حملات دیده نشد.

مطالعه حاضر به صورت گذشته نگر انجام شد و بر اساس اطلاعات موجود در پرونده سرپایی و بستری بیماران بود. توصیه می شود مطالعاتی در آینده به صورت آینده نگر و با زمان طولانی تر و حجم نمونه بالاتر جهت بررسی این عارضه نادر ولی بالقوه خطرناک در بیماران تیروتوکسیکوز انجام شود.

نتیجه گیری

فلج هیپوکالمیک دوره ای عمدتاً در مردان مبتلا به گریوز و در فصول گرم سال اتفاق می افتد. لذا خطر این عارضه را باید به بیماران مرد مبتلا به گریوز گوشزد کرد. توصیه می شود بیماران (خصوصاً در فصول گرم) از عوامل مستعدکننده این حملات پرهیز نمایند.

در مناطق گرمسیر، حمله، بیشتر در فصل تابستان اتفاق می افتد (۱۸،۱۱). شاید علت این مساله افزایش فعالیت یا مصرف مایعات شیرین باشد. در مطالعه حاضر نیز ۵۷/۸ درصد حملات در فصل تابستان و ۷۳ درصد حملات در فصول گرم سال اتفاق افتاده بود.

در مطالعات قبلی TPP به طور شایع در بیماران گریوز گزارش شده بود ولی تیروتوکسیکوز با علل دیگر از جمله تیروئیدیت (۲)، گواترتوکسیک ندولر (۳) آدنوم توکسیک (۴) تومور ترشح کننده TSH (۵) دریافت بیش از حد ید (۶) و مصرف تیروکسین (۱) نیز گزارش شده است. در مطالعه حاضر همه بیماران مبتلا به TPP، بیماری گریوز داشتند که شاید علت آن شیوع بالای بیماری های اتوایمیون در منطقه مورد مطالعه به علت گذار از کمبود ید (به علت ید کافی) به علت مصرف نمک های ید دار باشد. تفاوت های اقلیمی و نژادی نیز می تواند در این مورد مطرح باشد.

ویژگی اصلی TPP هیپوکالمی است. معمولاً سطح پتاسیم کمتر از ۳ mEq/L است و می تواند به کمتر از ۱/۱ mEq/L نیز برسد (۱۰) در مطالعه حاضر متوسط میزان پتاسیم سرم حین حمله $2/6 \pm 0/67$ mEq/L بود.

منابع

- 1-Chen YC, Fang JT, Chang CT, Chou HH. Thyrotoxic periodic paralysis in a patient abusing thyroxine for weight reduction. Ren Fail 2001; 23(1):139-42.
- 2-Tinker TD, Vannatta JB. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: report of four cases and review of the literature (1). J Okla State Med Assoc 1987;80(1):11-5.
- 3-Norris FH Jr, Clark EC, Biglieri EG. Studies in thyrotoxic periodic paralysis. Neurol Sci 1971;13(4):431-42.
- 4-Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda RJ Jr, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. Arch Intern Med 1989;149(11):2597-600.
- 5-Hsu FS, Tsai WS, Chau T, Chen HH, Chen YC, Lin SH. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma presenting as hypokalemic periodic paralysis. Am J Med Sci 2003;325(1):48-50.
- 6-Tran HA. Inadvertent iodine excess causing thyrotoxic hypocalcemic periodic paralysis. Arch Intern Med 2005;165(21):2536.
- 7-Akar S, Comlekci A, Birlık M, Onen F, Sari I, Gurler O, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a Turkish male; the recurrence of the attack after radioiodine treatment. Endocr J 2005;52(1):149-51.

- 8-Wong GW, Leung TF, Lo AF, Ahuja AT, Cheng PS. Thyrotoxic periodic paralysis in a 14-year-old boy. *Eur J Pediatr* 2000;159(12):934.
- 9-Schalin-Jantti C, Laine T, Valli-Jaakola K, Lonnqvist T, Kontula K, Valimaki MJ. Manifestation, management and molecular analysis of candidate genes in two rare cases of thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Horm Res* 2005;63(3):139-44.
- 10-Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2490-5.
- 11-Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM* 1996;89(6):463-8.
- 12-Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(3):109-20.
- 13- Papadopoulos KI, Diep T, Cleland B, Lunn NW. Thyrotoxic period paralysis: report of three cases and review of the literature. *J Intern Med* 1997; 241(6):521-4.
- 14-Kung AWC. Thyrotoxic periodic Paralysis. In :Wass JAH, Shalet SM,(eds). *Oxford Text Book of Endocrinology and Diabetes*. Oxford:Oxford University Press; 2002.p.427-9.
- 15-Nora NA, Berns AS. Hypokalaemic, hypophosphatemic thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis*. 1989;13(3):247-9.
- 16-Lin SH. Thyrotoxic Periodic Paralysis..*Mayo Clin Proc*. 2005;80(1):99-105.
- 17-Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159(6):601-6.
- 18-McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967;1(5538):451-5.
- 19-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(12):1454-9.
- 20-Liu YC, Tsai WS, Chau T, Lin SH. Acute hypercapnic respiratory failure due to thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 2004;327(5):264-7.
- 21-Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999; 75 (882) :193-7.
- 22-Crane MG. Periodic paralysis associated with hyperthyroidism. *Cardiologia* 1960;92:285-8.

Assessment of Hypokalemic Periodic Paralysis in Hyperthyroid Patients

Shahbazian HB*, Ghaderian SB, Vosoghi T, GHasemi M

Department of Endocrinology Diabetes Research Centre, School of Medicine, Ahvaz
Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Abstract

Background and Objective: Prevalence and characteristics of hypokalemic periodic paralysis has been reported differently in various societies. The aim of the present study was to assess the prevalence and characteristics of hypokalemic periodic paralysis in hyperthyroid patients referred to endocrine OPD of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.

Subjects and Methods: A questionnaire including age, sex, cause of hyperthyroidism, ophthalmopathy, skin manifestation of Graves disease, history of paralysis, organs involved, predisposing factors, the number of paralysis attack, the beginning time of the paralysis and potassium levels during the attack, were completed in all hyperthyrotoxic patients.

Results: About 52% of patients had Graves' disease. About 69% of patients were women. Nineteen (0.8%) had history of hypokalemic periodic paralysis especially in warm months and all were males with Graves' disease and their mean age were 30.2 ± 10.7 years. ECG disturbance and paralysis of respiratory muscles were not detected in any patients. The mean serum potassium level during paralysis was 2.6 ± 0.67 mEq/L. Predisposing factors for paralysis attacks were physical overexertion, carbohydrates and sweets consumption, infections, and corticosteroid injection. No predisposing factor was found in 9 (47.3%) of the patients. There were no episodes of hypokalemic periodic paralysis after successful treatment of hyperthyroidism in any patients.

Conclusion: Hypokalemic periodic paralysis was mainly seen in males with Graves' disease in warm climate and after discontinuation of anti-thyroid treatment. No episodes of paralysis were detected after successful treatment of hyperthyroidism.

Sci Med J 2010; 9(4):331-337

Keywords: Hypokalemic, Hyperthyroidism, Paralysis.

Received: Dec 30, 2009

Revised: May 30, 2010

Accepted: June 15, 2010

*Corresponding author email: hjb_shahbazian@yahoo.com