

Tétraparésie et thyroétoxicose

Louise Ghosez (1), Christian Davin (2), Karim Bochouari (3), David Guery (4), Isabelle Paris (4), Ides Colin (4), Pol Vincent (3)

Tetraparesis and thyrotoxicosis

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis is rare, especially in Caucasians. Affected patients have muscle weakness secondary to hypokalemia associated with hyperthyroidism. We report the case of a 23-year-old patient who was admitted to the emergency department for sudden-onset tetraparesis without any trauma. Tetraparesis was accompanied by severe hypokalemia. Etiologic investigations have led to the diagnosis of Graves' disease. Hypokalemic periodic paralysis is a rare neuromuscular complication of hyperthyroidism. It originates from hypokalemia secondary to intracellular transfer caused by both Na⁺/K⁺ ATPase pump overstimulation and abnormal potassium efflux due to a mutation in the potassium efflux channel. The clinical management consists in conservative potassium supplementation and administration of β -blockers. The neuromuscular deficit is transient and reverses rapidly after the correction of hyperthyroidism.

KEY WORDS

Periodic paralysis, hypokalemia, Graves' disease, thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis

La paralysie périodique hypokaliémique thyroétoxicose est une entité rare, en particulier chez les sujets caucasiens. Le patient atteint présente une faiblesse musculaire secondaire à une hypokaliémie associée à une hyperthyroïdie. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 23 ans qui fut admis aux urgences pour une tétraparésie brutale, sans notion de traumatisme. Cette tétraparésie était accompagnée d'une hypokaliémie sévère. Les investigations étiologiques ont permis de diagnostiquer une maladie de Basedow. La paralysie périodique hypokaliémique est une complication neuromusculaire rare de l'hyperthyroïdie. Cette entité pathologique trouve son origine dans une hypokaliémie par transfert intracellulaire provoquée à la fois par une hyperstimulation de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase et une anomalie de l'efflux de potassium causée par une mutation du canal d'efflux du potassium. La prise en charge consiste en une supplémentation prudente en potassium et l'administration de β bloquants. Le déficit neuromusculaire est transitoire et disparaît rapidement après la correction de l'hyperthyroïdie.

INTRODUCTION

Les paralysies périodiques hypokaliémiques sont soit de type primaire (d'origine génétique), soit associées à des étiologies responsables d'hypokaliémie (utilisation de médicaments (diurétiques de l'anse), hyperaldostéronisme primaire, pertes de potassium diverses et hyperthyroïdie). La paralysie périodique hypokaliémique thyroétoxicose (PPHT), est une entité rare. Elle atteint plus volontiers des sujets masculins d'origine asiatique, mais aussi, quoique beaucoup plus rarement, des sujets caucasiens et africains. Dès l'administration d'un traitement adéquat et la correction de la fonction thyroïdienne, les symptômes disparaissent immédiatement sans séquelles.

Les paralysies périodiques hypokaliémiques, qu'elles soient d'origine génétique ou secondaires, se présentent de manière identique. Leur symptomatologie est principalement celle de l'hypokaliémie qui peut être profonde et se compliquer d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance respiratoire par atteinte des muscles respiratoires.

Les anomalies génétiques à l'origine des paralysies périodiques hypokaliémiques primaires sont différentes des formes secondaires. Les mutations retrouvées dans la forme familiale, aussi appelée maladie de Westphal, affectent les gènes codant pour des canaux sodiques (mutation du gène SCN4A codant pour le canal Nav1.4), ou calciques (mutation du gène CACNL1A3 codant pour le canal Cav.1) (1). La maladie se transmet

selon un mode autosomique dominant et affecte donc indifféremment les sujets féminins et masculins. Dans la PPHT, les mutations concernent spécifiquement le gène codant pour le canal d'efflux du K⁺ (mutation Kir 2,6 et Kir 2,2) (2).

Le cas rapporté est celui d'un jeune patient caucasien de sexe masculin dont la mise au point d'un accès paralytique accompagné d'une hypokaliémie a mené au diagnostic de maladie de Basedow. L'objectif est ici de présenter la clinique, la physiopathologie et la prise en charge de la PPHT, une entité clinique suffisamment rare pour qu'elle mérite d'être rapportée.

CAS CLINIQUE

Un homme caucasien âgé de 23 ans est admis en salle d'urgences pour une tétraparésie douloureuse d'apparition brutale, sans notion de traumatisme.

Dans ses antécédents, on note un asthme traité, à la demande, par béclométhasone, une obésité durant l'adolescence et une surdité droite partielle. Le patient est tabagique à raison de vingt cigarettes par jour, mais sans toxicomanie avérée par ailleurs. Il présente également une allergie à l'iode, aux pollens, à la poussière et aux poils de chats.

Ses antécédents familiaux sont marqués par une notion de maladie de Basedow chez la mère.

À l'anamnèse, on relève une perte de poids de 4 kg en une semaine, malgré un appétit conservé. Dans les jours précédant son admission aux urgences, il a présenté une diarrhée banale. Six mois auparavant, le patient avait déjà présenté un épisode de parésie de la tête et du tronc ayant cependant récupéré spontanément. Une parésie des membres inférieurs de récupération progressive, accompagnée de selles liquides, était également survenue un mois auparavant.

Ses paramètres vitaux à l'admission étaient normaux, avec une pression artérielle mesurée à 145/68 mmHg, des pulsations à 104/min et une saturation en oxygène à 99%.

L'examen clinique montra un déficit moteur prédominant aux membres inférieurs, au membre supérieur gauche et aussi, mais moins marqué, au membre supérieur droit. Il existait en outre une aréflexie bicipitale gauche et un réflexe cutanéoplantaire en flexion bilatérale. Le patient ne présentait ni raideur de nuque, ni troubles sensitifs, ni troubles de la conscience, ni tremblements. Il était apyrétique et respirait normalement.

La radiographie du thorax était banale, ainsi que le scanner cérébral. L'électrocardiogramme révéla une tachycardie jonctionnelle, ainsi que des altérations de la repolarisation (Figure 1). La biologie était banale, en dehors notamment d'une hypokaliémie sévère mesurée à 1,6 mEq/L. Une gazométrie montra un pH à 7,4, une PCO₂ à 33 mmHg et une PO₂ à 85 mmHg. La ponction lombaire était normale.

Le patient fut placé sous monitoring et reçut du chlorure de potassium à raison de 60 mEq/3h, ainsi qu'une ampoule de Litan® (alizapride), avant son transfert aux soins intensifs.

Le monitoring du potassium montra une hyperkaliémie de rebond à 5.9 mEq/L le jour même de l'administration de la perfusion de potassium. Elle fut dès lors immédiatement interrompue.

Le jour suivant son admission aux soins intensifs, on observa une correction de l'hypokaliémie accompagnée à la fois d'une disparition du déficit neuromusculaire et de la correction des anomalies de l'électrocardiogramme (Figure 1). L'analyse des urines de 24h montra une kaliurèse élevée à 161 mEq/24h (nl: 25-125 mEq/24h).

La biologie s'est donc normalisée, à l'exception notable d'une hyperthyroïdie franche (TSH <0,004 mU/L [nl : 0,350-4 mU/L], T3 à 15 pmol/l [nl : 2,6-5,7 pmol/l], T4 à 43,9 pmol/l [nl : 9-19 pmol/l]). Dans la foulée de ce résultat biologique inattendu, une scintigraphie thyroïdienne révéla une captation intense du traceur compatible avec une maladie de Basedow. La recherche d'anticorps antithyroïdiens se révéla positive avec des anticorps antimicrosome à 550 U/ml [nl : <35] – anticorps antithyroglobuline 403 U/ml [nl : <40] – anticorps antirécepteur TSH 3,32 U/L [nl : <0,55]). Compte tenu du diagnostic de maladie de Basedow (ou à tout le moins d'hashitoxicose), un traitement par Inderal® (propranolol) 20mg 2x/jour et Strumazol® (thiamazol) deux comprimés de 10 mg 3x/ jour fut instauré.

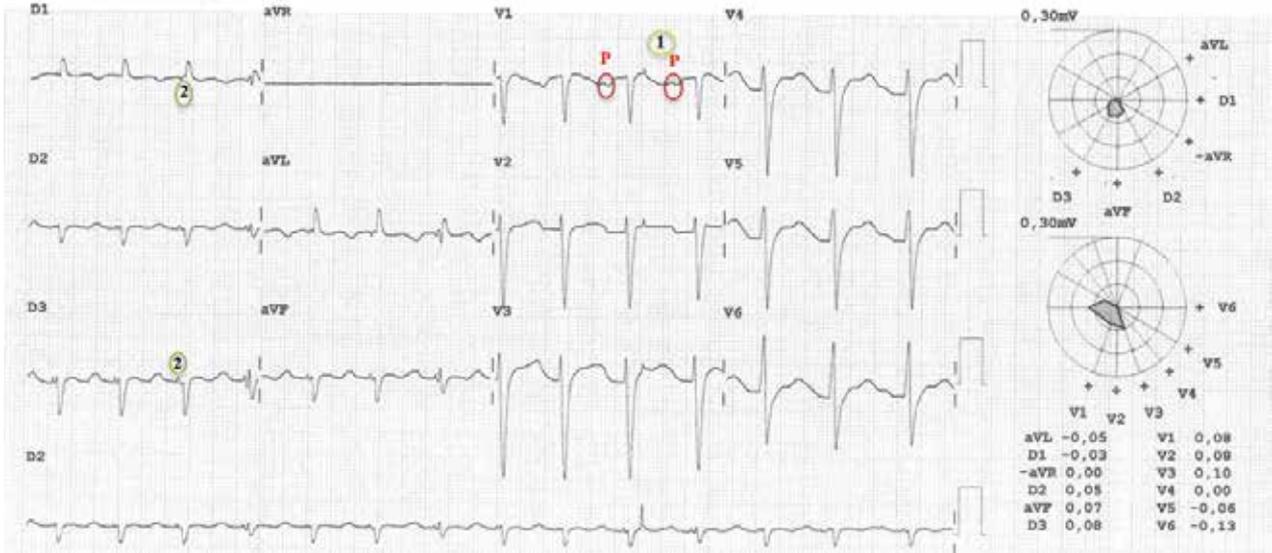
À la suite de ce traitement, dans les 24 heures qui ont suivi, le patient s'est rapidement stabilisé avec une kaliémie mesurée à 4,1 mEq/L, une fréquence cardiaque à 80/min et une récupération de la force musculaire au niveau des quatre membres, ainsi que des réflexes ostéo-tendineux. Il a pu quitter la clinique deux jours après, avec un suivi programmé en consultation d'endocrinologie.

DISCUSSION

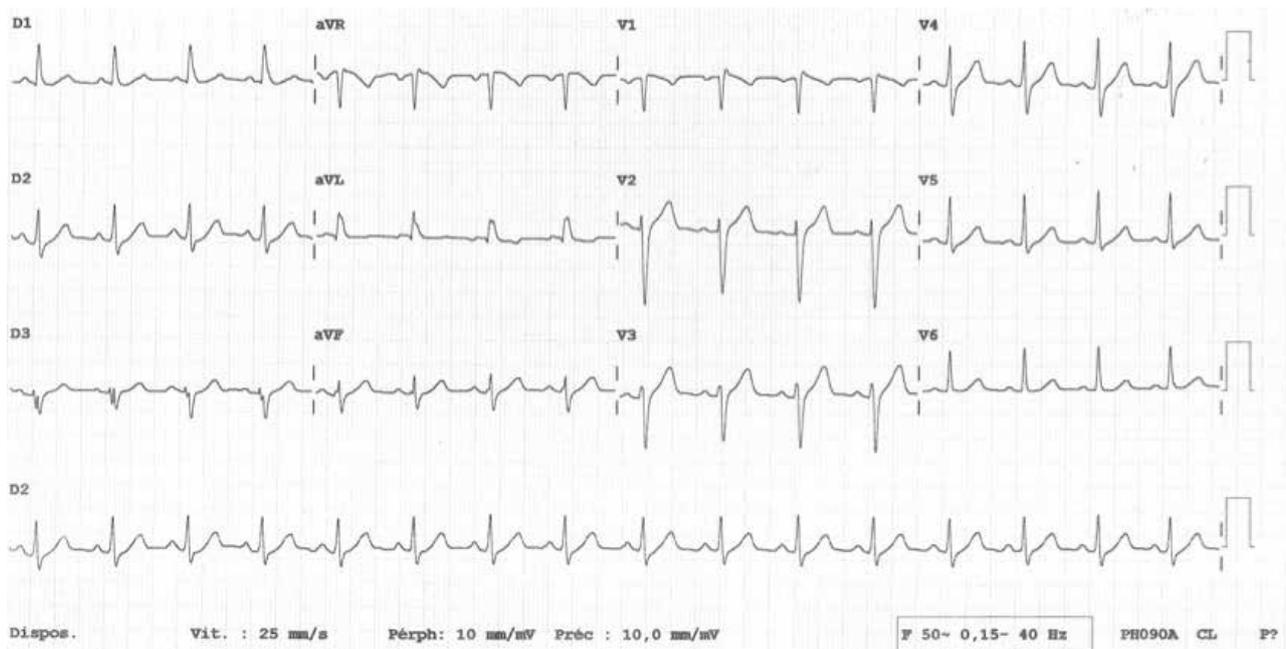
Nous rapportons le cas d'un patient caucasien âgé de 23 ans qui souffrait en fait d'une maladie de Basedow. Le mode de présentation de la maladie est ici très particulier puisque la symptomatologie était dominée par celle d'une paralysie périodique hypokaliémique, une entité peu connue et particulièrement exceptionnelle.

La PPHT est une complication neuromusculaire rare de l'hyperthyroïdie. Elle affecte plus particulièrement des sujets jeunes entre 20 et 40 ans et de sexe masculin (avec un sex-ratio variant de 17 à 70 hommes pour 1 femme) (3). Un peu plus fréquente en Asie, elle est exceptionnelle chez les caucasiens et plus encore chez les Africains et les Maghrébins. Son incidence chez les sujets hyperthyroïdiens varie de 2 à 20% en Asie et de 0,1 à 0,2% aux Etats-Unis (2). Certaines études ont mesuré l'impact des antigènes HLA sur la prévalence de la PPHT. Cette dernière est plus importante chez les patients porteurs d'un HLA B46, DR9 et DQB1*0303 à Hong Kong et une prévalence plus importante chez les patients porteurs d'un HLA A2, Bw22, AW19, B17, BW 5 et DRW8 à Singapour et au Japon. Cependant, il n'est pas certain qu'il y ait un lien direct, car ces HLA sont également observés chez les patients atteints de maladie de Basedow sans PPHT (4,5).

Figure 1.



ECG du patient lors de son admission aux urgences



ECG du patient le lendemain de son admission

- (1)
 - Onde P visible en V1 qui tombe dans l'onde T
 - PR allongé à 236 msec (bloc A-V du 1er degré)
 - QT mesuré à 360 msec – QT corrigé à 474 msec (limite supérieure de la normale)
- (2)
 - Héli bloc antérieur gauche + retard de conduction intraventriculaire aspécifique

Tableau 1. Critères diagnostiques de PPHT (4)

- Jeune adulte de sexe masculin
- Sporadique
- Paralysie récurrente avec une récupération complète
- Atteinte membre > tronc
- Aggravation par un taux élevé d'hydrate de carbone, une alimentation riche en sel, l'alcool et l'activité physique
- Histoire familiale d'hyperthyroïdie
- Signes cliniques d'hyperthyroïdie
- Hypokaliémie
- Equilibre acido-basique normal
- Faible taux d'excrétion potassique et phosphatique
- EMG : potentiel d'action de faible amplitude, non modifié après l'administration d'épinéphrine.

Les symptômes de la PPHT sont souvent frustes (Tableau 1). Toutefois, dans certains cas, la symptomatologie est marquée par des accès de paralysie flasque, hypo- ou aréflexique (causée par l'hyperpolarisation membranaire) pouvant durer de quelques heures à plusieurs jours (6). Le déficit moteur atteint principalement les muscles proximaux et apparaît la nuit ou au réveil. Les manifestations motrices, quoique le plus souvent symétriques, peuvent être aussi asymétriques, comme dans le cas rapporté. Elles sont parfois précédées de prodromes, comme une douleur ou une raideur musculaire (2,6).

L'atteinte des muscles respiratoires est exceptionnelle, mais souvent dramatique (4). Une rhabdomyolyse est aussi rarissime, mais possible. La gravité de la PPHT réside également dans les anomalies du rythme cardiaque causées par l'hypokaliémie. Il n'est ainsi pas rare de noter sur l'électrocardiogramme un aplatissement de l'onde T, l'apparition d'une onde U, une dépression du segment ST et un allongement de l'espace QT. Toutes ces anomalies sont susceptibles de déclencher des arythmies potentiellement létales comme une tachycardie ventriculaire, des torsades de pointe et de la fibrillation ventriculaire (7).

Les crises de PPHT sont inaugurales dans la moitié des cas et conduisent à la découverte d'une hyperthyroïdie dans un second temps. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'hyperthyroïdie et celle des crises paralytiques (qui est corrélée avec le degré de l'hypokaliémie), ni leur fréquence (2). Les accès de paralysie sont favorisés par un repas riche en glucides ou une prise d'alcool, après un traumatisme, ou encore après la prise de certains médicaments comme des corticoïdes. De plus, après la pratique d'une activité physique intense, le patient est également dans des conditions plus favorables pour déclencher un accès paralytique (2,8,9).

D'un point de vue biologique, l'hypokaliémie est souvent sévère ($K^+ < 2$ mmol/l) et est accompagnée d'hypophosphorémie dans 80% des cas. En effet, le phosphore accompagne le potassium lors de son passage intracellulaire. Dès lors, en cas d'hypophosphorémie, aucune supplémentation en phosphore n'est recommandée car la correction de la kaliémie régulera automatiquement celle du phosphore. On observe occasionnellement une hypomagnésémie, ainsi qu'une élévation des CPK (4,10). Notons que si le patient a dépassé le stade aigu de sa crise paralytique et est en voie de rémission, le potassium

peut apparaître normal à la biologie. Donc, une kaliémie normale avec une symptomatologie typique n'exclut pas le diagnostic (Tableau 1). Face donc à un patient sans anomalies de l'équilibre acido-basique, ni de fuite urinaire en K^+ (au contraire, la kaliurèse peut être diminuée), la possibilité d'une PPHT devra être évoquée.

L'origine physiopathologique de la PPHT réside dans la perturbation des flux cellulaires du K^+ (Figure 2). En effet, l'hypokaliémie est causée par un transfert du K^+ du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire. Les mouvements potassiques sont essentiellement dus à deux pompes : une pompe d'influx (Na^+/K^+ ATPase) et une pompe d'efflux (canaux K^+). Dans la PPHT, il existe un déséquilibre de ces flux, avec un influx intracellulaire augmenté (provoqué par l'hyperthyroïdie), mais non compensé par l'efflux extracellulaire. En cas d'hyperthyroïdie, la pompe Na^+/K^+ ATPase est stimulée par trois mécanismes. Les taux élevés de tri-iodothyrosine (T_3) augmentent la transcription du gène codant pour la Na^+/K^+ ATPase et, de ce fait, le nombre de pompes et leur activité intrinsèque. Par ailleurs, l'hyperthyroïdie stimule les récepteurs β_2 adrénergiques qui activent également l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase via l'amplification de la production d'AMP cyclique intracellulaire. L'hyperinsulinémie stimule l'activité de cette pompe, ce qui explique pourquoi la prise de repas riches en glucides augmente le risque d'accès paralytiques (2). La forte prévalence masculine est expliquée par le fait que la pompe Na^+/K^+ ATPase est stimulée par les androgènes.

L'influx augmenté de K^+ est normalement compensé par son efflux hors des cellules. Pour qu'il y ait PPHT, il faut donc une autre anomalie sous la forme d'une mutation des canaux K^+ , Kir 2,6 (mutations G1695, Q126X, K360T et E388K), ce qui les rend incapables de compenser l'influx massif de K^+ dans la cellule. L'engorgement cellulaire en K^+ est aggravé par l'insuline et les catécholamines qui, au-delà de l'hyperstimulation de la pompe Na^+/K^+ ATPase, inhibent aussi les canaux K^+ (2,4,11).

Le traitement de la PPHT est, somme toute, assez simple, mais doit être rapide afin d'éviter les complications délétères dont il a été fait mention plus haut (Tableau 2). Il consiste, dans un premier temps, à supplémenter le patient en K^+ , mais de manière prudente. En effet, il n'existe pas de véritable déficit en K^+ , mais plutôt un shift intracellulaire. Une supplémentation à l'aveugle peut donc

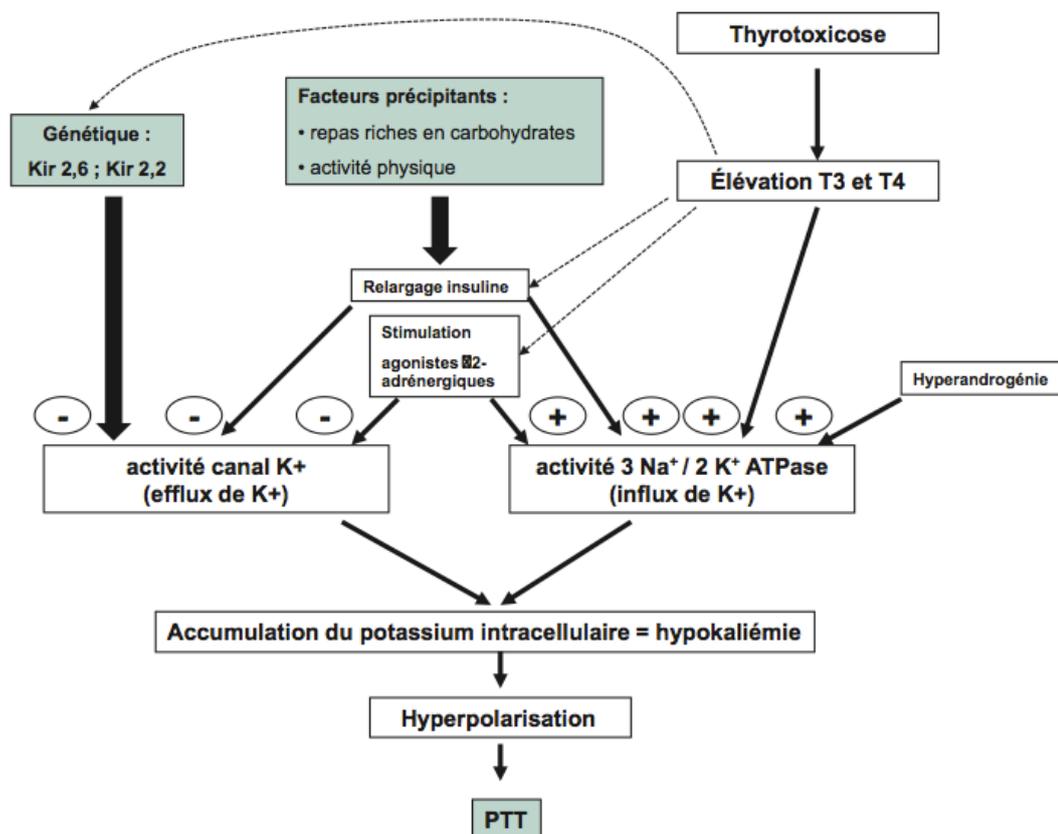


Tableau 2. Traitement de la PPHT (4)

- Traitement d'urgence
 - o Apport en potassium : KCl 10 mEq/h en IV et/ou KCl 2g tous les 2h per os
 - o Monitoring du taux de potassium sérique : risque d'hyperkaliémie par effet rebond !!
 - o Propranolol 3-4 mg/kg per os
- Prévention des récidiées
 - o Eviter les facteurs précipitants
 - o Propranolol 20 à 80 mg/8h per os
- Déterminer la cause
- Traitement définitif de l'hyperthyroïdie
 - o Anti-thyroïdiens
 - o Thyroïdectomie
 - o Radio-iode

provoquer une hyperkaliémie de rebond. En fonction de la gravité de l'hypokaliémie, on administrera du K⁺, par voie intraveineuse, orale, ou les deux. Toutefois, la recharge potassique n'excédera pas 10 mEq/h (3). La correction de la kaliémie est indispensable pour observer une normalisation de l'ECG et la récupération rapide de la force musculaire. L'administration de β-bloquants non sélectifs (comme le propranolol) est également encouragée car ceux-ci bloquent la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, sans apporter davantage de K⁺. De plus, le propranolol exerce un effet de blocage des récepteurs β₂ adrénergiques des fibres musculaires (12). Finalement, lorsque le patient retrouve un état d'euthyroïdie, ce dernier ne présente plus aucun accès paralytique. Le traitement de fond de la PPHT reste donc celui traditionnel de l'hyperthyroïdie.

En ce qui concerne le traitement de l'hyperthyroïdie chez les patients présentant une PPHT, on recense trois possibilités thérapeutiques : les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS), l'utilisation de radio-iode (¹³¹I) et la chirurgie.

Le traitement par ATS se solde par un taux de récidiée de 50% (13). En cas de rechute, la répétition des cures par ATS n'est en fait pas recommandée. Un taux non négligeable de récidiée a été aussi rapporté avec la radio-iode (¹³¹I). Pour s'y opposer, les doses de radio-iode doivent d'emblée être élevées, avec le risque d'une hypothyroïdie permanente. Cette option thérapeutique présente en outre le risque d'une hyperthyroïdie transitoire qui peut être délétère chez des patients ayant des troubles du rythme cardiaque

ou avec des facteurs de risque cardiovasculaire (13). Finalement, c'est la thyroïdectomie totale qui semble être le maître-achat en la matière. En effet, à cause de l'ablation du tissu thyroïdien, les rechutes sont exceptionnelles. De plus, le statut euthyroïdien obtenu avec la substitution en hormones thyroïdiennes est plus facilement contrôlable après la chirurgie (13). En ce qui concerne le cas de notre patient, il n'y a jusqu'à présent, aucune notion de récurrence après le traitement par ATS. Si une récurrence devait survenir, on lui recommanderait probablement une thyroïdectomie totale après stabilisation hormonale.

En conclusion, la PPHT est une entité pathologique rare et méconnue. Potentiellement létale, elle constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic est évoqué face à un homme jeune et présentant une hypokaliémie sévère (souvent inférieure à 2 mmol/L) associée à un déficit neuromusculaire. Si aucune cause évidente d'hypokaliémie n'est dévoilée, le déficit neuromusculaire brutal devra conduire à doser les hormones thyroïdiennes et à établir le lien avec une maladie de Basedow.

RÉFÉRENCES

- (1) Fontaine B., 2007. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=681 Date de consultation 30 avril.
- (2) Balde MC, Adrar EH, Bechara K, Princeau J, Baglin A, Hanslik T. Hypokaliémie et paralysie : penser à la thyroïde. La revue de médecine interne. 2008, 29, 155-157.
- (3) Guilloton L, De Carvalho A, Quesnet L, Pasquet F, Mounier C, Drouet A. Paralysie périodique thyrotoxique hypokaliémique révélatrice d'une maladie de Basedow chez un caucasien. Revue de neurologie. 2012 ; 168, 170-172.
- (4) Kung AWC. Clinical review : thyrotoxic periodic paralysis : a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91, 2490-2495.
- (5) Tama H, Tanaka K, Komaki G, Matsubayashi S, Hirota Y, Mori K, *et al.* HLA and thyrotoxic paralysis in Japanese Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015 ; 64 (5).
- (6) Boissier E, Georjin-Lavialle S, Cochereau D, Ducleux E, Ranque B, Aslangul E *et al.* Paralysie périodique hypokaliémique : quatre observations et revue de la littérature. La revue de médecine interne. 2013, 24, 565-572.
- (7) Dictionnaire médical des symptômes et syndromes, Villey R, Letellier P, Boutard P.
- (8) Sanyal D, Bhattacharjee S. Thyrotoxic hypokaliemic periodic paralysis as the presenting symptom of silent thyroiditis. Ann Indian Acad Neurol. 2013, vol 16, Issue 2.
- (9) Marlier S, Raccach D, Disdier P, Molle L, Harle JR, Vialettes B, *et al.* La paralysie périodique thyrotoxique : Discussion du rôle de la Na-K-ATPase, à propos d'une observation. Revue médecine interne. 1995, 16, 209-211.
- (10) Berthelot J-M. Pathologies endocriniennes et muscles. Revue du Rhumatisme. 2008 ; 75, 172-177.
- (11) Zheng J, Liang Z, Hou Y, Liu F, Hu Y, Lin P, *et al.* A novel Kir 2,6 mutation associated with hypokalemic periodic paralysis. Clin Neurophysiol. 2016 ; 127, 2503-2508.
- (12) Abouzahir A, Amezyane T, Hammi S, Badaoui M, Mahassin F, Ohayon V. Presse médicale 2009 ; 38, 1539-1543.
- (13) Chang R, Lang B, Chan A, Wong K. Evaluating the efficacy of primary treatment for Graves' disease complicated by thyrotoxic periodic paralysis. Int J Endocrinol. 2014.

AFFILIATIONS

CHR Mons-Hainaut

- 1 assistante en médecine générale
- 2 Service des soins intensifs
- 3 Service des urgences
- 4 Service d'endocrino-diabétologie

CORRESPONDANCE

Dr. POL VINCENT

CHR Mons-Hainaut
Service des urgences
Avenue Baudouin de Constantinople 5
B-7000 Mons, Belgique
Pol.vincent@hrmh.be