

# Quando os Músculos Não Obedecem...

## When Muscles Do Not Obey...

Andreia Filipa Mota, Virgínia Machado, Sofia Peças, Susana Parente, Maria de Jesus Balseiro  
Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Setúbal, EPE, Setúbal, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:84-6

### Resumo

As paralisias periódicas dividem-se em hipercaliémicas e hipocaliémicas, subdividindo-se as últimas em periódica e não-periódica. A paralisia hipocaliémica periódica familiar é uma canalopatia do músculo esquelético, autossómica dominante, que se caracteriza por episódios de paresia muscular e hipocaliemia, de duração variável. Têm normalmente início na primeira ou segunda décadas de vida, sendo os episódios precipitados por refeições ricas em hidratos de carbono, por frio ou por exercício físico intenso. Apresentam-se dois casos clínicos de paralisia hipocaliémica periódica familiar, cujas crises se iniciaram na infância e adolescência, tendo sido precipitadas pelo frio e exercício físico. A combinação de história familiar positiva e da clínica estabeleceram o diagnóstico, indicando o tratamento. A raridade da patologia é a principal barreira ao diagnóstico e escolha terapêutica. A ocorrência das primeiras manifestações clínicas na adolescência, associada à cronicidade da patologia com necessidade de terapêutica de manutenção e alteração do estilo de vida, promovem a recorrência das crises e internamentos, aumentando a morbimortalidade.

**Palavras-chave:** Adolescente; Criança; Debilidade Muscular; Paralisia Periódica Hipocalémica; Hipocaliemia; Paresia

### Abstract

Periodic paralysis includes hyperkalaemic and hypokalaemic paralysis. The latter is subdivided into periodic and non-periodic paralysis. Familial hypokalaemic periodic paralysis is an autosomal dominant skeletal muscle ion channelopathy that leads to episodic attacks of muscle weakness with concomitant hypokalaemia. The onset of this disease is usually in the first or second decade of life. Acute crises most frequently occur after strenuous exercise, carbohydrate-rich meals or exposure to cold, and can last from hours to days.

We present two cases of familial hypokalaemic periodic paralysis in two unrelated adolescents. Acute crises started in childhood and adolescence and occurred after exposure to cold or after strenuous exercise. The combination of symptoms and family history indicated the diagnosis and treatment. It can be difficult to reach this diagnosis due to its rarity. Furthermore, the need for chronic treatment and changes in lifestyle in adolescence can increase the likelihood of acute crises, admissions and morbidity and mortality.

**Keywords:** Adolescent; Child; Muscle Weakness; Hypokalaemic Periodic Paralysis; Hypokalemia; Paresis

### Introdução

As paralisias periódicas (PP), monogénicas e de carácter autossómico dominante,<sup>1-3</sup> caracterizam-se por episó-

dios súbitos e reversíveis de paralisia flácida,<sup>2-6</sup> e subdividem-se em hipercaliémicas ou hipocaliémicas.<sup>1-3</sup> As formas hipocaliémicas, com início tipicamente na segunda década de vida, são as mais comuns das PP, com uma incidência estimada de um em 100 mil.<sup>1,2,4</sup> Podem ser primárias (familiares ou esporádicas) ou secundárias (tireotóxicas).<sup>2,6</sup> Os autores apresentam dois casos de paralisia hipocaliémica periódica familiar (PHPF) em adolescentes, destacando a dificuldade diagnóstica.

### Caso Clínico

#### Caso Clínico 1

Adolescente do sexo masculino, de 14 anos de idade, com sequelas motoras e cognitivas pós-meningoencefalite herpética. Entre os antecedentes familiares destacava-se a morte paterna em idade jovem por patologia muscular desconhecida e o diagnóstico recente de PHPF na avó paterna.

Apresentava, desde os 10 anos, vários episódios súbitos de paresia dos membros e mialgias intensas, sem aparente fator desencadeante, de duração variável, resolução espontânea e frequência crescente, com períodos intercrises assintomáticos.

Recorreu à urgência pediátrica numa madrugada de inverno, tendo-se objetivado hiporreflexia simétrica, diminuição da força nos membros, predominantemente nos inferiores. Analiticamente tinha valores de potássio de 2,0 mEq/L, creatinina quinase (CK) de 193 U/L, restan-

tes iões séricos normais, função renal e tiroideia preservadas e sem parâmetros de infeção. O eletrocardiograma revelou um aplanamento da onda T. Admitiu-se PHPF, tendo-se iniciado correção da hipocaliemia com cloreto de potássio (KCl), 3,6 mEq/kg/dia, por via endovenosa. Após remissão dos sintomas, teve alta para o domicílio, referenciado para a consulta de pediatria, informado sobre os fatores desencadeantes das crises e a necessidade de adaptação do estilo de vida e medicado com acetazolamida (750 mg/dia) e KCl (1800 mg/dia) *per os*.

### Caso Clínico 2

Criança do sexo feminino, de 11 anos de idade, com história familiar de morte precoce do avô paterno e do pai por patologia muscular desconhecida. Foi admitida na urgência pediátrica por perda súbita de força nos membros, simétrica, e mialgias intensas, após aula de educação física. Referia episódios semelhantes desde há seis meses, envolvendo principalmente os membros inferiores, com resolução espontânea. Períodos intercrises assintomáticos e progressivamente menores. Objetivou-se hiporreflexia simétrica, predominantemente nos membros inferiores, hipoestesia tátil e hemiparesia dos quatro membros. Analiticamente tinha valores de potássio de 1,8 mEq/L, CK de 155U/L, restantes iões séricos normais, função renal e tiroideia preservadas e sem parâmetros de infeção. O eletrocardiograma revelou depressão de ST, ondas T de pequena amplitude e presença de onda U (derivações pré-cordiais). A eletromiografia revelou uma diminuição do potencial de ação muscular. Admitiu-se PHPF e após correção da hipocaliemia com KCl, 3,7 mEq/kg/dia, por via endovenosa, e remissão dos sintomas, teve alta para o domicílio referenciada para a consulta externa de pediatria, medicada com acetazolamida (750 mg/dia) e KCl (1800 mg/dia) *per os*, informada sobre os fatores desencadeantes e a necessidade de adaptação do estilo de vida.

### Discussão

A PHPF é uma canalopatia do músculo esquelético caracterizada por episódios recorrentes de paralisia flácida e hipocaliemia.<sup>3-5,7-9</sup> A menor penetrância no sexo feminino traduz-se na maior prevalência no sexo masculino e na existência de casos esporádicos.<sup>1,3,8</sup>

A fisiopatologia baseia-se na perda da positividade dos canais iónicos musculares.<sup>7</sup> Em 70% dos casos mais agressivos e precoces, há mutações no gene CACN1AS, que codifica a subunidade  $\alpha 1$  dos canais de cálcio-L voltagem-dependentes.<sup>1-4,7-9</sup> Quadros menos agressivos e de aparecimento tardio apresentam, em 10% dos

indivíduos, mutações no gene SCN4A que codifica a subunidade  $\alpha$  dos canais de sódio.<sup>2-4,8-10</sup>

Manifesta-se tipicamente nas primeiras décadas de vida, como descrito nos casos apresentados, com maior frequência das crises entre a segunda e a quarta décadas, diminuindo posteriormente.<sup>1,2,4,5,8,10</sup> Tipicamente as crises são precipitadas pelo frio, exercício físico intenso, refeições ricas em carboidratos ou sódio e stress físico / emocional, variam de horas a dias e têm resolução espontânea.<sup>1,4,5,7-9</sup> A PHPF classifica-se em paralítica (75%), com afeção predominante dos membros inferiores,<sup>1,9</sup> e miopática.<sup>10</sup> Os músculos respiratórios, da deglutição e oculares são atingidos apenas nas crises graves,<sup>1</sup> enquanto os músculos cardíaco e liso são poupados, surgindo arritmias por hipocaliemia.<sup>1,10</sup> Na forma miopática (25%) as alterações eletromiográficas são permanentes, conduzindo ao défice motor permanente, principalmente nos membros inferiores, pelos 40-60 anos.<sup>8,10</sup> Este défice, por mecanismos desconhecidos, surge raramente na forma paralítica.<sup>5</sup>

A história familiar e pessoal sugestiva, associada a paralisia flácida e hipocaliemia, na ausência de miopatia clínica ou eletromiográfica, estabelece o diagnóstico.<sup>1,2,10</sup> Contudo, a investigação analítica e o eletrocardiograma são importantes na identificação de complicações<sup>1,2</sup> e no diagnóstico diferencial (paralisia hipocaliémica periódica tireotóxica, miastenia gravis, miopatias metabólicas, síndrome de Guillain-Barré e mielopatia aguda).<sup>2</sup> A apresentação laboratorial das crises de ambos os doentes foi típica e concordante com a literatura.

A biópsia muscular, embora pouco específica, ajuda no diagnóstico histológico de formas atípicas,<sup>2,10</sup> enquanto as provas de provocação com glucose e/ou insulina, exercício físico ou adrenocorticotrofina precipitam as crises.<sup>2</sup>

Tratando-se de uma doença hereditária, monogénica e de carácter autossómico dominante, e apesar do elevado custo dos testes genéticos, a confirmação genética é desejável, não só como rastreio familiar, mas também para a otimização da escolha terapêutica.<sup>3,8,10</sup> Nos casos apresentados, a história familiar positiva, a apresentação clínico-laboratorial típica e a resposta à terapêutica, estabeleceram o diagnóstico, não se tendo procedido ao estudo genético.

O tratamento subdivide-se em tratamento da crise e preventivo. O tratamento da crise inclui a administração de KCl, prevenindo arritmias cardíacas e falência respiratória.<sup>1,2,10</sup> Se a hipocaliemia for inferior a 2,5 mEq/L ou existir intolerância da via oral, optar-se-á pela via endovenosa,<sup>2</sup> não ultrapassando o ritmo de 10 mEq/hora, por risco de hipercaliemia de *rebound*.<sup>5,10</sup> Em ambos os casos apresentados, esta foi a opção terapêutica adotada atendendo aos níveis da caliemia. Igualmente,

deve ser evitada a administração de soros glicosados, pelo agravamento da hipocaliemia secundário ao hipersulinismo gerado.<sup>2</sup> Após normalização da caliemia há remissão da sintomatologia, apesar do potencial de membrana recuperar tardiamente.<sup>11</sup>

O tratamento preventivo, para redução da morbimortalidade, engloba terapêutica farmacológica e não farmacológica. A terapêutica farmacológica inclui KCl, diuréticos poupadores de potássio e inibidores da anidrase carbônica.<sup>2</sup> A acetazolamina apresenta melhores resultados terapêuticos se a mutação for no gene CACN1A5,<sup>8,10</sup> por oposição ao agravamento clínico se a mutação for no gene SCN4A.<sup>3,8,10</sup> A terapêutica não farmacológica prevê uma dieta rica em potássio, restrita em sódio e hidratos de carbono, sobretudo de absorção rápida, associada à restrição do exercício físico.<sup>2</sup>

Apesar da eficácia terapêutica, a heterogeneidade alélica justifica a ausência ou fraca resposta terapêutica em alguns doentes, sendo necessária investigação futura que correlacione o genótipo-fenótipo com as opções terapêuticas.<sup>3,4,8</sup>

Com o tratamento adequado e a prevenção das crises, o prognóstico é favorável. A raridade clínica e a sintomatologia inespecífica atrasam o diagnóstico. A medicação crónica aliada às mudanças no estilo de vida são barreiras ao sucesso terapêutico, particularmente na adolescência. Pretende-se com a descrição destes casos, nos quais os sintomas estavam presentes meses a anos antes do diagnóstico, alertar para a necessidade de valorizar os sintomas e a história familiar no estabelecimento do diagnóstico, de modo a promover o rápido início terapêutico e, conseqüentemente, a redução da morbimortalidade.

#### O QUE ESTE CASO ENSINA

- A patologia rara acontece, e devemos estar alerta para a mesma.
- A história familiar é muitas vezes a pedra basilar na compreensão da história da doença atual.
- O diagnóstico precoce e atempado é a chave para o tratamento adequado e o melhor prognóstico.
- O acompanhamento médico e familiar das crianças e adolescentes é crucial para garantir a adesão terapêutica.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Correspondência

Andreia Filipa Mota  
andreiafilipam.mota@gmail.com

**Recebido:** 04/09/2014

**Aceite:** 12/07/2015

#### Referências

1. Fontaine B, Fournier E, Sternberg D, Vicart S, Tabti N. Hypokalemic periodic paralysis: A model for a clinical and research approach to a rare disorder. *Neurotherapeutics* 2007;4:225-32.
2. Areta-Higuera JD, Algaba-Montes M, Oviedo-García AA. Parálisis periódica hipopotasémica. A propósito de un caso. *Semergen* 2014;40:e69-72.
3. Ke Q, Luo B, Qi M, Du Y, Wu W. Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2013;47:41-5.
4. Kim JB, Kim MH, Lee SJ, Kim DJ, Lee BC. The genotype and clinical phenotype of Korean patients with familial hypokalemic periodic paralysis. *J Korean Med Sci* 2007;22:946-51.
5. Houinato D, Laleye A, Adjien C, Adjagba M, Sternberg D, Hilbert P, et al. Hypokalaemic periodic paralysis due to the CACNA1S R1239H mutation in a large African family. *Neuromuscul Disorder* 2007;17:419-22.
6. Lin S, Lin Y, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM*

2001;94:133-9.

7. Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, Sud R, Haworth A, Chinnery PF, et al. Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2009;72:1544-7.
8. Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K, Nicole S, Launay E, Chauveau D, et al. Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain* 2001;124:1091-9.
9. Groome JR, Lehmann-Horn F, Fan C, Wolf M, Winston V, Merlini L, et al. NaV1.4 mutations cause hypokalaemic periodic paralysis by disrupting IIIS4 movement during recovery. *Brain* 2014;137:998-1008.
10. Burtey S, Vacher-Coponat H, Berland Y, Dussol B. À propos de deux cas de paralysie périodique hypokaliémique. *Nephrol Ther* 2006;2:379-86.
11. Links TP, van der Hoeven JH, Zwarts MJ. Surface EMG and muscle fibre conduction during attacks of hypokalaemic periodic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:632-4.