

甲狀腺毒性週期性麻痺症之 13 例分析

高肇隆 杜思德 蘇矢立

財團法人彰化基督教醫院 內分泌暨新陳代謝科

摘 要

甲狀腺毒性週期性麻痺症 (thyrotoxic periodic paralysis, TPP) 是以甲狀腺機能亢進, 低血鉀症及突發性肌肉無力為主要表現的症候群, 並且特別好發於東方人。但是因為這種病例並不多見, 所以大部份的醫師在面對低血鉀症合併肢體麻痺時, 通常都忽略了應考慮到甲狀腺毒性週期性麻痺症的可能, 因此沒有檢查患者是否有潛在的甲狀腺機能異常情形, 而造成誤診。有鑑於此, 為了增加對於本土性的甲狀腺毒性週期性麻痺症的了解, 我們回顧了財團法人彰化基督教醫院從 1996 年 8 月到 2001 年 8 月間的所有經診斷為甲狀腺毒性週期性麻痺症或同時併有診斷為甲狀腺機能亢進 (hyperthyroidism), 低血鉀症 (hypokalemia) 及肢體麻痺 (limb paralysis) 之病例共 13 例, 經分析後發現, 該症候群在性別上好發於男性 (男: 女=8:5), 年齡分佈上多見於年輕人 (主要分佈於 23 至 44 歲), 而且好發於夏、秋兩季 (5 月至 9 月), 病人入院時之平均鉀離子濃度為 2.04 mmol/L, 但經過適當的鉀離子補充後, 只有一個病例之血中鉀離濃超過 5.0 mmol/L; 大部份甲狀腺機能亢進的原因仍是葛瑞芙茲氏病 (Graves' disease); 大部份的病人出現肢體麻痺現象多局限於下肢; 但亦有小部份發生在四肢或局限於上肢, 臉部的侵犯則沒有發現, 且大多數病患麻痺的程度皆屬嚴重。結論: 對台灣地區之年輕男性出現急性肢體麻痺現象時, 甲狀腺毒性週期性麻痺症應被列入考慮, 而且患者若無甲狀腺機能亢進之症狀時, 亦不能排除其發生之可能, 因為患者有時只是亞臨床甲狀腺機能亢進 (subclinical hyperthyroidism)。在治療方面, 積極的鉀離子補充及監測是很重要的, 畢竟反彈性高血鉀症在國外的病例中, 屢有報告, 雖然在我們的病例中, 只有 1 例是輕微的血鉀過高, 但仍不能忽視。

關鍵詞: 甲狀腺毒性週期性麻痺症 (Thyrotoxic periodic paralysis)

葛瑞芙茲氏病 (Graves' disease)

低血鉀症 (Hypokalemia)

前言

週期性麻痺症 (periodic paralysis) 是一種症狀相似, 但病因卻很多的症候群 (表一)

表一: 週期性麻痺症的分類

- 一、家族性低血鉀週期性麻痺症
- 二、正常血鉀週期性麻痺症
- 三、高血鉀週期性麻痺
- 四、先天性肌肉強直麻痺症
- 五、甲狀腺毒性週期性麻痺症

它的症狀包括：1.全身或局部性肌肉無力，2.肌肉無力之發作時間可由數小時至數天，3.肌肉無力可由肢體近端延伸至遠端，4.呼吸及顱神經一般不受侵犯，5.運動後休息時較會產生肌肉無力之症狀，但繼續輕微運動，則症狀會改善，6.發作時，深部肌腱反射減低或消失¹。西元 1902 年，Rosenfeld 首先描述了甲狀腺機能亢進與週期性麻痺症的關聯性²，之後，陸續的病例報告及研究發現，以甲狀腺機能亢進、低血鉀症及突發性肌肉無力為表現特徵的甲狀腺毒性週期性麻痺症，特別好發於東方國家³，反觀，家族性週期性麻痺症，則好發於西方國家⁴。但是因為這種病例並不多見，所以常因醫師的認知不夠，而導致錯誤診斷。有鑑於此，為了增加對本土性的甲狀腺毒性週期性麻痺症之認識，我們收集了 13 個經彰化基督教醫院診斷為甲狀腺週期性麻痺症的病例，就流行病學，臨床表現與甲狀腺機能之關係及治療方面，加以分析討論，期能找出若干關聯，以供醫界參考。

材料及方法

自 1996 年 8 月至 2001 年 8 月底期間，我們回顧性的收集了經彰化基督教醫院診斷為甲狀腺毒性週期性麻痺症或同時併有甲狀腺機能亢進、低血鉀症及突發性肌肉無力之病例共 13 例。診斷條件包括：1.急性肢體無力，2.血中鉀離子濃度小於或等於 3.5mmol/L，3.經本院實驗室診斷證實為甲狀腺機能亢進（參考值：thyroid stimulating hormone, TSH 0.45-4.5 μ IU/mL；free thyroxine, FT4 0.8-2.7 ng/ml；thyroxine, T4 4.5-12.0 μ g/dL），4.並排除有家族性低血鉀週期性麻痺症（familial hypokalemic periodic paralysis）之病史。

結果

週期性麻痺症在甲狀腺機能亢進症中之發生率為 0.25%（分母為本院自 1996 年至 2001 年所有門診及住院之經診斷為甲狀腺機能亢進之病人總數）；在 13 例病例中，男性為八例，女性為五例，男女比例為 8:5；年齡分布於 23 歲至 70 歲之間，但 2/3 病例介於 23 歲至 44 歲之間；大部分病例（77%）的發生期間介於三月至九月之間，並且以六月最多（38.4%）。而發生的時間主要分佈於每日 9pm 至 9am，並且較常發生於 3am 至 9am 及 9pm 至 12pm 之間。血中的鉀離子濃度於入院時及治療後之變化情形，入院時之平均血中鉀離子濃度為 2.04mmol/L（範圍從 1.4mmol/L 至 3.1mmol/L）（圖一），而治療後大部分皆可恢復至正常範圍內（3.5mmol/L 至 5.0mmol/L），但只有一例（7.7%）超過 5.0mmol/L。甲狀腺機能亢進之原因分析，大部分為葛瑞芙茲氏病（Graves' disease）11 例（84.6%），其餘為亞急性甲狀腺炎（subacute thyroiditis）1 例（7.6%），毒性甲狀腺瘤（Toxic adenoma）1 例（7.6%）。在肢體麻痺程度及發生部位之分析發現，10 例為重度（77.9%），3 例為中度（23%），而輕重程度之劃分以尚能走動為輕度，須使用輔具才能移動為中度，完全無法行動為重度來區分。四肢皆麻痺者 4 例（30.8%），下肢麻痺者 8 例（61.6%），上肢麻痺者 1 例（7.6%）。在治療情形方面，有 6 位患者接受 propylthiouracil（總劑量從 150mg 至 900mg 不等，平均為 500mg）加上 propranolol（總劑量從 30mg 至 90mg 不等，平均為 50mg）治療，有 4 位患者接受 methimazole（總劑量從 30mg 至 60mg 不等，平均為 45mg）加上 propranolol（總劑

量從 30mg 至 60mg 不等，平均為 45mg) 治療，有 2 位患者接受 methimazole (平均總劑量 60mg) 治療，有 1 位患者接受 propylthiouracil (總劑量 450mg) 治療，治療期間為 1-3 天 (平均 1.92 天)，全部病人皆有接受鉀離子之補充 (包括靜脈滴注及口服)，總劑量從 100meq 至 570meq 不等。

討論

甲狀腺毒性週期性麻痺症在我們的研究發現只有 0.25% 的發生率，遠低於亞洲其他地區，如日本人 1.9 8.8%^{5,6}、中國人 1.8%³，但卻與非亞洲人之發生率 0.1 0.2%⁷ 相近，這麼低的發生率有可能是因為研究樣本不夠大及部分潛在病人沒有被診斷出來，特別是輕度肢體麻痺者，另外是否尚有其他基因方面的變化，亦應考慮，故仍須有待進一步的基因分析才能瞭解。因為許多的研究已經發現某些在東方人身上的遺傳基因與該病症的發生是有密切關聯的，例如：HLA-A2、BW22、AW19、B17 之於新加坡華人⁸，HLA-BW46 之於香港華人⁹及 HLA-A2、CW3、DRW8 之於日本人的研究¹⁰。而好發年齡在其他地區的報告是 20~40 歲^{4,3}，在我們的病人是 23~44 歲，大致上相同 (圖二)。

甲狀腺毒性週期性麻痺症好發於男性，被發現在許多的研究報告中，如日本，男女比約 17:1 至 20:1^{6,12}，美國是 33:1 至 48:1⁴，而南中國為 76:1³，這種男女懸殊的發生比例，據目前研究發現可能是男性體內雄性激素 (androgen) 亦可以刺激 Na-K ATP-ase，進而造成細胞外之鉀離子流入細胞內，促使血中鉀離子濃度變低，然而女性之雌性激素 (estrogen) 或黃體激素 (progesterone) 則會抑制 Na-K ATP-ase 的作用，產生相反的結果⁴。然而在我們的研究中反而發現，男女比為 8:5，雖然男性仍然為多數，但是女性似乎也不少，針對這樣的結果，我們認為有幾個想法可以來解釋，首先是樣本數不夠以致無法真實反映真正的發生率，其次是該地區尚有部分輕度及潛在未被診斷或錯誤診斷之患者並未被列入統計而影響了其結果，仍待進一步研究證實。

甲狀腺毒性週期性麻痺症的病人只有在甲狀腺機能異常時才會發生，如果病人甲狀腺機能可控制在正常範圍內，則不會發病^{3,6,13}，而且要特別注意，一旦病人若處於甲狀腺機能亢進時，該病症很容易在高糖分飲食及激烈運動後誘發^{3,14}。

甲狀腺機能亢進的原因在甲狀腺毒性週期性麻痺症的病人之中，仍然是以葛瑞芙茲氏病 (Graves' disease) 佔第一位⁴。而甲狀腺機能亢進的嚴重度與甲狀腺毒性週期性麻痺症的發生及嚴重度根據許多研究發現並無一致的相關性，而在我們的研究中也可以發現相同的結果，部份病例甲狀腺機能只有輕微的上升，但以重度肢體麻痺來表現。

因為甲狀腺毒性週期性麻痺症的重要致病機轉為甲狀腺機能亢進及低血鉀症，所以在治療上應給予抗甲狀腺藥物 (如 methimazole 或 propylthiouracil) 及 propranolol 來使其甲狀腺機能恢復至正常^{2,20,21}，手術或放射性碘 131 治療也可以使用 22-24，並且適當補充鉀離子，以改善其肢體麻痺的症狀及減少心律不整的發生。但須慎防補充太過，而造成高血鉀症的發生^{3,13,25}。在我們的研究中發現全部 13 個病人都接受了抗甲狀腺藥物的治療，於住院後，大部分病人在接受全部約 200meq 的 potassium chloride (靜脈滴注及口服皆有)，血中鉀離子皆可恢復至正常，並且使肢體麻痺現象改善，但仍有一例呈現治療後血鉀偏高的現象，所以在

補充鉀離子治療時，仍應密切監測血中鉀離子濃度之變化。另外，根據國內三軍總醫院的研究，單獨使用口服的 *propranolol* 3mg/kg 來治療兩位甲狀腺毒性週期性麻痺症的患者，發現不但能改善其症狀，並且也可以有效的防止反彈性高血鉀症 (rebound hyperkalemia) 的發生²⁶。

甲狀腺毒性週期性麻痺症是甲狀腺機能亢進的男性病人的表現之一，而發生率不高，可能是因為很多潛在病人沒有被診斷出來，所以對於年輕的男性病人因急性肢體麻痺來求診時，不要忘記這病症的可能性，縱使沒有甲狀腺機能亢進的臨床表現，仍然不能排除這個病症的可能性，因為病人可能是亞臨床甲狀腺機能亢進 (subclinical hyperthyroidism)，所以簡單的檢查一下 TSH、free T4 及血中的鉀離子，就可將其排除，而減少誤診的發生。另外，應加強這類患者的教育，避免大量甜食及激烈運動，以減少復發。而疾病相關性之本土性基因分析，則有待更多病例收集後，再進行進一步分析。

參考文獻

1. Stewell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralysis : A review of the Etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992;10:143-8.
2. Rosenfeld M. Acute aufsteigende lahmung bei morbus basedow. *Klin Wochenschr (Berl)* 1902; 39: 538-40.
3. McFadzean AJS, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967; 1: 451-5.
4. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1992; 71: 109-20.
5. Okihiro MM, Nordyke RA. Hypokalemic periodic paralysis: Experimental precipitation with sodium liothyronine. *JAMA* 1966; 198: 949-51.
6. Satoyoshi E, Murakami K, Kowa H, et al. Periodic paralysis in hyperthyroidism. *Neurology* 1963; 13: 746-52.
7. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, et al. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2597-600.
8. Yeo PPB, Chan SH, Lui KF, et al. HLA and thyrotoxic periodic paralysis. *Br Med J* 1978; 2: 930.
9. Hawkins BR, Ma JTV, Lam KSL, et al. Association of HLA antigens with thyrotoxic Graves' disease and periodic paralysis in Hong Kong Chinese. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 245-52.
10. Tamai H, Tanaka K, Komaki G, et al. HLA and thyrotoxic periodic paralysis in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1075-8.
11. Tinker TD, Vannatta JB. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: Report of four cases and review of the literature. *J Okla State Med Assoc* 1987; 80: 11-5, 76-83.
12. Okinaka S, Shizume K, Iino S, et al. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1454-9.
13. Yeo PPB, Lee KO, Cheah JS. Thyrotoxic periodic paralysis: A study of 51 patients. In: *Proceedings of the Second Congress of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) Federation of Endocrine Societies*, 30 Nov-3 Dec, Bangkok, Thailand, 1983.
14. Charness ME, Johns RJ. Hypokalemic periodic paralysis. *Johns Hopkins Med J* 1978; 143: 148-53.

15. Layzer RB. Periodic paralysis and the sodium-potassium pump. *Ann Neurol* 1982; 11: 547-52.
16. Sterns RH, Spital A. Disorders of internal potassium balance. *Semin Nephrol* 1987; 7: 399-415.
17. Oh VM, Taylor EA, Yeo SH, et al. Cation transport across lymphocyte plasma membranes in euthyroid and thyrotoxic men with and without hypokalemic periodic paralysis. *Clin Sci* 1990; 78: 199-206.
18. Chan A, Shinde R, Chow CC, et al. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *Br Med J* 1991; 303: 1096-9.
19. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, et al. Mapping of the hypokalemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *Nat Genet* 1994; 6: 267-72.
20. Conway MJ, Seibel JA, Eaton RP. Thyrotoxicosis and periodic paralysis: Improvement with beta-blockade. *Ann Intern Med* 1974; 81: 332-6.
21. Young RTT, Tse TF. Thyrotoxic periodic paralysis. Effect of propranolol. *Am J Med* 1974; 57: 584-90.
22. Argov S, Duek D. The vanishing surgical treatment of Graves' disease. *Curr Surg* 1982; 39: 158-62.
23. Crile G. The treatment of hyperthyroidism. *World J Surg* 1978; 2: 279-80.
24. Simms JM, Talbot CH. Surgery for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1983; 70: 581-3.
25. Robertson EG. Thyrotoxic periodic paralysis. *Aust Ann Med* 1954; 3: 182-8.
26. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 620-3.

Thyrotoxic Periodic Paralysis : Analysis of 13 Cases

Chau-Long Kao, Shin-Te Tu, and Shi-Li Su

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, ROC*

We retrospectively evaluated the clinical and biochemical characteristics in 13 adult patients admitted with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis in Changhua, Taiwan from 1996 to 2001. Thirteen Chinese adult patients were admitted with acute limb weakness, plasma potassium less than or equal to 3.5 mmol/L and thyrotoxicosis confirmed by laboratory investigations. Male to female ratio is 8 to 5 and age distribution is from 23 to 70 y/o but about two-thirds of patients are around 23 to 44 y/o. About two-thirds of the attacks occurred between May and September (77 percent), most commonly in June (38.4 percent). Mean plasma potassium on admission was 2.04 mmol/L (range 1.4-3.1). In one episode (7.7 percent), plasma potassium on recovery exceeded 5.0 mmol/L. No patient had a positive family history of thyrotoxic periodic

paralysis. The underlying causes of thyrotoxicosis are Graves' disease (11 cases), subacute thyroiditis (1 case) , and toxic adenoma (1 case). Most patients have severe paralysis (10 cases) and fewer patients have moderate paralysis (3 cases). The location of TPP attack is most common at lower (8 cases) and whole (4 cases) limbs and fewer at upper limbs (1 case). No facial paralysis was noted. The diagnosis of thyrotoxic hypokalemic paralysis should always be considered in Chinese patients with acute muscle weakness, especially in young males. Absence of clinical thyrotoxicosis does not exclude the diagnosis. Plasma potassium should be monitored carefully during treatment to prevent rebound hyperkalemia. (J Intern Med Taiwan 2002;13: 22-26)