

Paralisia Periódica Hipocalêmica Tirotóxica, Uma Urgência Endócrina: Revisão do Quadro Clínico e Genético de 25 Pacientes

Magnus R. Dias da Silva
Maria Izabel Chiamolera
Teresa S. Kasamatsu
Janete M. Cerutti
Rui M.B. Maciel

Laboratório de Endocrinologia Molecular, Disciplina de Endocrinologia (MRDS, MIC, TSK, JMC, RMBM) e Centro de Pesquisas do Genoma J.F. Perez (MRDS, MIC, RMBM), Departamento de Medicina e Disciplina de Genética (JMC), Departamento de Morfologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.

Recebido em 29/11/03
Aceito em 10/12/03

RESUMO

A paralisia periódica hipocalêmica tirotóxica (PPHT) é uma emergência médica caracterizada por ataques agudos de fraqueza muscular, hipocalemia e tirotoxicose, que desaparece com o tratamento do hipertireoidismo. As crises de paralisia são transitórias, auto-limitadas, associadas com hipocalemia e similares àquelas da paralisia periódica hipocalêmica familiar (PPHF), doença neurológica autossômica dominante. Este estudo descreve o quadro clínico e achados genéticos de 25 pacientes brasileiros com PPHT. A maioria dos pacientes apresentava perda de peso, taquicardia, bócio, tremores e oftalmopatia. Os ataques ocorreram, em sua maioria, durante a noite e tiveram recuperação espontânea, apesar de alguns pacientes evoluírem para quadriplegia e arritmias cardíacas. Todos apresentaram TSH suprimido e T_4 elevado, e a maioria anticorpos positivos, indicando etiologia auto-imune. O potássio estava baixo em todos durante a crise. A terapêutica profilática com potássio não preveniu os ataques, mas foi útil para diminuir a força da paralisia durante as crises. Identificamos a mutação R83H no gene *KCNE3* num caso esporádico e a mutação M58V no gene *KCNE4* numa família com PPHT. Além disso, identificamos polimorfismos nos genes *CACNA1S*, *SCN4A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE1L*, *KCNJ2*, *KCNJ8* e *KCNJ11*. Concluímos que a PPHT é a causa mais comum tratável de paralisia periódica adquirida e deve ser lembrada em casos de fraqueza muscular em pacientes jovens. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:196-215)

Descritores: Paralisia periódica; Tirotoxicose; Hipocalemia; Canal de potássio; Canal de sódio; Canal de cálcio

ABSTRACT

Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis, an Endocrine Emergency: Clinical and Genetic Features in 25 Patients.

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis (THPP) is a medical emergency characterized by acute attacks of weakness, hypokalemia, and thyrotoxicosis that resolve with the treatment of hyperthyroidism. Attacks are transient, self-limited, associated with hypokalemia and resemble those of familial hypokalemic periodic paralysis (FHPP), an autosomal dominant neurological channelopathy. This study reviews the clinical features and genetic findings of THPP in 25 Brazilian patients. Most patients had weight loss, tachycardia, goiter, tremor, and ophthalmopathy. Most often attacks arose during the night and recovered spontaneously but some patients evolved to total quadriplegia, and few experienced cardiac arrhythmias. All patients had suppressed TSH and elevated T_4 and most had positive anti-thyroid antibodies, indicating autoimmunity thyrotoxic etiology. Potassium was low in all patients during the crisis. Prophylactic potassium therapy has not been shown to prevent attacks; however it was useful for curbing the paralysis during the crisis. We identified the mutation R83H in the *KCNE3* gene in one sporadic case, and M58V in the *KCNE4* gene in one case with family history. Furthermore, we identified other genetic polymorphisms in the *CACNA1S*, *SCN4A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE1L*, *KCNJ2*, *KCNJ8* e *KCNJ11* genes. We

conclude that THPP is the most common treatable cause of acquired periodic paralysis; therefore, it must be included in the differential diagnosis of acute muscle weakness. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:196-215)

Keywords: Periodic paralysis; Thyrotoxicosis; Hypokalemia; Calcium channel; Sodium channel; Potassium channel

AS PARALISIAS PERIÓDICAS HIPOCALÊMICAS (PPH) são doenças caracterizadas por ataques agudos e reversíveis de fraqueza muscular, especialmente das extremidades inferiores, associadas com hipopotassemia. As causas mais prevalentes de PPH são a paralisia periódica hipocalêmica tirotóxica (PPHT), secundária à tirotoxicose e a paralisia periódica hipocalêmica familiar (PPHF), doença autossômica dominante (1-6).

A PPHT é uma urgência clínica caracterizada por perda súbita e reversível da força muscular dos membros, sinais de tirotoxicose e hipocalemia durante o período da crise (7,8). É a forma mais freqüente de paralisia flácida aguda adquirida entre adultos, podendo surgir em pacientes com tirotoxicose de qualquer etnia, mas mais prevalente em asiáticos (9). As crises de paralisia são transitórias, remitem espontaneamente e ocorrem com freqüência e tempo de duração variáveis, geralmente à noite, quando o indivíduo tenta se levantar da cama. Nas internações repetidas que precedem o diagnóstico, muitos pacientes são classificados como portadores de doença conversiva e tratados com benzodiazepínicos ou neurolépticos pelo quadro de paraparesia arreflexa.

Apesar da base genética ser conhecida em 3/4 das famílias com PPHF, com mutações descritas nos genes dos canais de cálcio (CACNA1S), sódio (SCN4A) e potássio (KCNE3), a gênese na maioria dos casos de PPHT permanece desconhecida. Relatamos previamente a associação de um caso de PPHT com a mutação R83H no gene KCNE3 (8) e ausência das mutações clássicas demonstradas na forma familiar em nossos pacientes com PPHT (7).

Neste trabalho, descrevemos o quadro clínico e laboratorial de 25 pacientes com PPHT e resumimos a pesquisa que temos realizado em nosso laboratório, das causas genéticas possíveis para o entendimento de sua etiologia; seu objetivo é tornar a PPHT uma entidade nosológica mais conhecida, incluí-la de modo sistemático no diagnóstico diferencial das fraquezas musculares agudas e propor uma forma de tratamento mais precoce e efetiva.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo clínico

Estudamos 25 pacientes com PPHT, 20 dos quais seguidos no Ambulatório de Tiróide do Hospital São Paulo, principal hospital da Universidade Federal de São Paulo, por encaminhamento dos médicos do Pronto Socorro ou do Ambulatório de Neurologia; os demais 5 pacientes foram referidos por endocrinologistas com o objetivo de participar do estudo genético. Para esta revisão, todos foram convidados por carta ou telefone e 22 responderam à convocação para reavaliação, revendo-se, assim, a história clínica, diagnóstico, tratamento e evolução; os demais 3 pacientes foram diagnosticados há muito tempo e seguidos apenas nos primeiros anos após o diagnóstico.

Em virtude da complexidade da herança genética racial brasileira, simplificamos a classificação das etnias dos pacientes, incluindo apenas os fenótipos mais evidentes, caucasianos, negros, mulatos, japoneses e ameríndios, divisão possivelmente incompleta (10). Definimos a idade de apresentação da doença como a correspondente ao quadro de tirotoxicose, mas também calculamos o tempo desde o surgimento dos sintomas de paralisia até o diagnóstico definitivo de PPHT. Agrupamos a duração da crise nos intervalos 1-2h, 2h, 4h, 4-6h, 12-24h. Consideramos que a paralisia tinha padrão "noturno" quando a maioria das crises (> 70%) ocorria no período compreendido entre 18h-7h, e padrão "diurno" quando as crises concentravam-se durante o intervalo entre 7h-18h, predominantemente. Analisamos a presença de fatores precipitantes do início da crise, como repouso após atividade física intensa, refeição copiosa, especialmente rica em carboidrato (acompanhadas por ingestão de refrigerantes em volumes acima de 250mL), estresse emocional, vigência de infecção, estado febril, trauma, tabagismo e período menstrual.

Consideramos a paralisia de acordo com o exame descrito pelo neurologista e classificada da seguinte maneira: paraparesia (perda parcial de força dos membros inferiores, mmii), paraplegia (perda total de força dos mmii), quadriparesia (perda parcial de força dos mmii e mmss), quadriplegia (perda total de força dos mmii e mmss); hiporreflexia, quando o paciente apresentava fraca resposta ao reflexo tendinoso patelar, e arreflexia, quando nenhuma resposta era obtida à percussão. Quando o padrão era variável, consideramos o mais freqüentemente descrito (>70%) ou, ainda, aquele relacionado ao momento da hipopotassemia.

Consideramos como sinais e sintomas endocrinológicos aqueles observados no exame descrito pelo endocrinologista. Devido à variabilidade da mensu-

ração do tamanho da glândula tireóide à palpação, simplificamos a avaliação qualitativamente entre presença e ausência de bócio. Considerou-se perda de peso quando houve decréscimo de, pelo menos, 10% do peso corporal prévio; taquicardia quando a frequência cardíaca estava acima de 100bpm; oftalmopatia quando havia sinais inflamatórios ou proptose ocular.

A proposta de trabalho foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo, e o termo de consentimento assinado voluntariamente pelos pacientes.

Dados Laboratoriais

Obtivemos os dados laboratoriais respeitando-se os valores vigentes à época do diagnóstico, especialmente quando mais de um método laboratorial tenha sido utilizado no correr dos anos. Todos os pacientes demonstraram evidência laboratorial de tirotoxicose, ou seja, TSH suprimido com hormônio tireoidiano elevado (T_4 livre, T_4 total ou T_3 total) (11). Em muitos casos, temos medidas também dos autoanticorpos: TRAb (TSH-receptor antibodies) pelo método de radioensaio (BRAHMS, Alemanha); Anti-TPO (Anti-Peroxidase Tireoidiana) e Anti-Tg (Anti-Tiroglobulina) por métodos desenvolvidos em nosso laboratório (12,13), cujos valores normais são títulos inferiores, respectivamente, aos limites: <10U/L; <60U/mL e <40U/mL.

Medimos a concentração de potássio sérico pelo método do eletrodo ion-específico, cujos valores normais encontram-se entre 3,5 e 5,0mmol/L.

Estudo Genético

Parte da metodologia já foi publicada anteriormente (7,8). Extraímos o DNA genômico de leucócitos por meio da coleta de sangue periférico utilizando-se o kit GFX™ Genomic Blood DNA Purification Kit (Amersham Pharmacia Biotech Inc®, Piscataway NJ, USA). Desenhamos primers específicos para o estudo dos genes dos canais de cálcio (CACNA1S), sódio (SCN4A) e potássio (KCNE1, 2, 3, 4, KCNE1L, KCNJ2, KCNJ8 e KCNJ11) de acordo com suas seqüências, obtidas no banco de dados do NCBI e cujos números de acessos são, respectivamente: GenBank Acession NM_000069, M81758, NM_123456, NM_005136, NM_005472, NM_080671, NM_012282, AF153819, BC000544 e D50582.

Realizamos as reações de amplificação em cadeia (PCR) utilizando 100-200ng de DNA genômico em 50µL de volume de reação contendo 10mmol/L Tris-HCl (pH 8,3), 50mmol/L KCl, 200mmol/L de cada dNTP, 1,5mmol/L MgCl₂, 1U Taq DNA polimerase (Life Technologies Inc®, Rockville, MD, USA) e 25pmol

de cada primer (Life Technologies Inc®, São Paulo, SP, Brasil). As condições de ciclagem para geração dos produtos de PCR consistiram de uma fase inicial a 94°C por 5min, seguidos de mais 35 ciclos a 94°C por 30seg, uma etapa de anelamento de 1min de acordo com a melhor temperatura de anelamento, uma etapa de extensão de mais 1min a 72°C quando os produtos eram acima de 1kb. Os produtos de PCR foram visualizados por eletroforese, através de gel de agarose a 1-2% e corados com brometo de etídio. Purificamos os produtos usando o kit CONCERT™ Rapid PCR Purification System (Life Technologies Inc., Rockville, MD, USA) e os quantificamos, quando necessário, com DNA Mass Ladder (Life Technologies Inc., Rockville, MD, USA) (7,8).

Submetemos, inicialmente, os produtos de PCR já purificados à triagem de detecção de heterocomplexos de conformação através da técnica de SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism), quando o produto era menor ou igual a 300bp, ou CSGE (Conformation-Sensitive Gel Electrophoresis), quando acima deste tamanho. De modo resumido, a técnica de SSCP era preparada adicionando-se 4µL do produto de PCR em 2µL de uma solução denaturante contendo formamida a 95%, xileno-cianol a 0,05%, bromofenol a 0,05% e EDTA a 20mM e, posteriormente, aquecido a 95°C por 10min. As amostras denaturadas eram corridas em gel de poli-acrilamida denaturante a 7,5% contendo glicerol a 10%. Após eletroforese em temperatura ambiente, o gel era fixado em etanol e ácido acético (10%/0,5%) e corado em solução de nitrato de prata a 1% e, posteriormente, revelado com hidróxido de sódio e formaldeído a 1,5% e 0,3%, respectivamente (14). A triagem dos produtos de PCR por meio da técnica de CSGE era preparada usando-se 5µL do produto de PCR aquecido a 95°C por 5min, mantido a 68°C por mais 1h. Antes da corrida em gel de poli-acrilamida denaturante a 6% contendo etileno glicol a 10% e formamida a 15%, as amostras eram misturadas em solução também denaturante contendo formamida a 95%, xileno-cianol a 0,05%, bromofenol a 0,05% e EDTA a 20mM. Após eletroforese, o gel era visualizado com brometo de etídio (15). Consideramos o padrão negativo quando a mobilidade eletroforética era igual ao perfil de corrida dos controles normais, e positivo quando o padrão de banda observado no produto de PCR dos afetados com PPHT diferia em relação aos controles.

Os produtos de PCR que apresentavam diferença de conformação eletroforética eram, então, utilizados para seqüenciamento direto, usando o kit ABI Prism® Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction, e submetidos à corrida eletroforética e

análise cromatográfica através do aparelho de seqüenciamento ABI 3100 Sequencer (Applied Biosystems®, Foster City, CA, USA). Cada amostra era seqüenciada pelo menos duas vezes e, em ambas as direções, *sense* e *anti-sense* (7,8).

Quando observamos alguma variação polimórfica entre nucleotídeos, um painel de 105 controles normais era submetido à mesma triagem para confirmação desta variação na população normal. Consideramos polimórfica a variação com frequência igual ou superior a 1%. As regiões *hot-spot* para mutações já conhecidas na literatura foram seqüenciadas sempre, ou seja, mesmo sem mostrar alterações significantes pelos métodos de triagem usados (SSCP ou CSGE) (7,8).

RESULTADOS

As tabelas 1 e 2 resumem os dados clínicos e laboratoriais dos 25 pacientes com PPHT; 24/25 são do sexo masculino, sendo 10 brancos, 8 mulatos, 4 nipo-brasileiros, 2 negros e 1 ameríndio. A maioria tinha entre 20 e 40 anos (20/25) por ocasião do diagnóstico; havia, entretanto, 1 paciente com 18 anos, outro com 19 anos e 3 com idades entre 42 e 45 anos. Na nossa prática clínica, temos estimado uma incidência de 1-2 casos novos por ano.

O diagnóstico de paralisia precedeu o de tirotoxicose em 23/25 pacientes. O tempo entre o início das crises de paralisia e o diagnóstico definitivo de PPHT variou de uma semana até 12 meses; porém, um paciente apresentou sintomas musculares vagos, caracterizando-os como contraturas dolorosas frequentes à noite por 12 anos antes do diagnóstico definitivo (paciente 2). As crises de paralisia afetaram predominantemente os membros inferiores; 10 pacientes, entretanto, apresentaram extensão da paralisia para os membros superiores, inclusive com perda total da força muscular (quadriplegia). Não houve correlação entre o tipo de paralisia e o tempo de duração da crise, ou mesmo quanto ao período diurno ou noturno dos ataques. As crises ocorriam mais frequentemente durante à noite (17/24), mais precisamente durante a madrugada; 5 pacientes perceberam que o repouso após exercício extenuante desencadeava as crises, e apenas 2 relataram que as crises aconteciam após refeições de grande conteúdo calórico. Dos 20 pacientes com pesquisa de reflexos, considerados apenas aqueles registrados durante as crises de paralisia, 14 apresentavam hipo ou arreflexia (70%).

Considerando apenas quando examinados por endocrinologistas, 20/25 pacientes apresentavam bócio.

Os sinais tirotóxicos típicos de tirotoxicose estavam presentes na maioria dos pacientes (tabela 1). Metade foi tratada durante os primeiros 2 meses com a associação de Metimazol (20-40mg/dia) ou Propiltiouracil (300-600mg/dia) e Propranolol (120-240mg/dia) e, posteriormente, apenas com anti-tiroídianos em doses gradualmente menores ajustadas de acordo com a normalização do quadro clínico e dos níveis hormonais; 2 pacientes receberam exclusivamente Propranolol enquanto aguardavam o diagnóstico; 14 foram submetidos à terapia definitiva com iodo radioativo, cuja dose variou de 8 e 15mCi. Os pacientes 3 e 12 evoluíram assintomaticamente até o presente após tratamento apenas com anti-tiroídiano (Tapazol) por 4 e 6 meses, respectivamente. O paciente 23 tomava fórmulas que continham hormônio tiroídiano, também evoluindo sem crises, após suspensão do composto. Os pacientes 1, 2 e 4 não retornaram ao ambulatório para reavaliação e seguimento.

Aspectos Laboratoriais

A medida do potássio durante uma das crises de paralisia (monitoradas na sala de emergência) variou entre 1,2-3,4mmol/L, com mediana de 2,0mmol/L. Nos casos de mais de uma medida, consideramos a determinação que apresentava o valor de potássio mais baixo. Um paciente (paciente 17) foi submetido ao teste de tolerância à glicose em outro serviço para medição do potássio, uma vez que não havia registro de potássio avaliado durante suas crises.

O TSH estava suprimido em todos os casos. As medidas de T_4 total, T_3 total ou T_4 livre sempre foram elevadas, em pelo menos duas vezes acima do limite superior do método, em todos os casos. Anticorpos anti-tiroídianos (TRAb, Anti-TPO e anti-Tg) foram positivos na maioria dos pacientes testados, apontando para a etiologia autoimune da tirotoxicose.

Aspectos Genéticos

Obtivemos 22 amostras de DNA para o estudo genético. A amostra de DNA do paciente 4 foi obtida através da biópsia muscular quando do diagnóstico em 1989.

As tabelas 3 e 4 mostram os exons estudados, os oligonucleotídeos utilizados para os respectivos genes (CACNA1S, SCN4A, KCNEs, KCNE1L, KCNJ2, KCNJ8 e KCNJ11), o tamanho do produto de PCR, os métodos empregados de triagem de mutações, as variações nucleotídicas identificadas pelo seqüenciamento e o número de pacientes que carregam mutações ou variações.

O paciente 15 apresentou a mutação *missense* R83H no gene KCNE3, também presente em 2/3 de seus descendentes (8). Nenhum dos demais 21

Tabela 1. Aspectos clínicos dos pacientes com PPHT. . Apresentação mais característica (frequência > 70%) das crises de paralisia (*). AE após intensa atividade física, AR após copiosa refeição. Meses após o diagnóstico de hipertiróidismo

Número	Sexo	Etnia	Idade ao	Ano de	Diagnóstico	Característica Neurológica da Paralisia*				Características Endócrinas/oftalmológicas						
						Período até	Tipo	Reflexo	Duração	Período	Fator Precipitante	Bócio	Perda de	Tremor	Taquicardia	Oftalmopatia
1	M	Caucasiana	24	1981	8 meses	Paraplegia	Arreflexa	1-2h	Noite	-	+	+	-	+	-	+
2	M	Mulata	23	1985	12 anos	Quacitplegia	Arreflexa	2h	Noite	-	ND	+	-	+	-	+
3	M	Mulata	26	1989	10 meses	Paraparesia	Hiporeflexa	4-6h	Noite	AE	-	+	+	-	+	-
4	M	Mulata	23	1991	1 mês	Quacitplegia	ND	4h	Noite	-	+	+	+	-	+	-
5	M	Caucasiana	26	1992	1 mês**	Quacitplegia	Arreflexa	12-24h	Dia	-	+	+	+	+	+	++
6	M	Mulata	20	1996	6 meses	Paraplegia	Arreflexa	4-6h	Noite	AE/AR	+	+	+	+	-	-
7	M	Mulata	19	1996	12 meses	Paraplegia	Arreflexa	2h	Noite	AE	+	+	+	+	-	-
8	M	Caucasiana	22	1996	4 anos	Paraplegia	Arreflexa	4h	Noite	AE	+	+	+	-	+	-
9	M	Caucasiana	24	1996	6 meses**	Quacitplegia	Arreflexa	1-4h	Noite	-	+	+	+	-	+	++
10	M	Japonesa	23	1997	2 semanas	Paraparesia	Hiporeflexa	6h	Noite	-	+	+	+	-	+	-
11	M	Mulata	33	1997	1 semana	Paraparesia	Hiporeflexa	2-4h	Noite	-	+	+	+	+	+	++ (D)
12	M	Japonesa	35	1997	2 meses	Paraplegia	Hiporeflexa	2-4h	Dia	-	-	+	-	+	-	-
13	M	Mulata	44	1997	12 meses	Quacitplegia	ND	2-4h	Noite	-	+	+	+	+	+	+
14	M	Negra	18	1997	1 ano	Paraparesia	ND	1h	Dia	AE	+	+	+	+	+	+
15	M	Mulata	42	1998	4 semanas	Paraparesia	ND	4h	Dia	-	+	+	+	+	-	-
16	M	Japonesa	22	1998	5 meses	Quacitplegia	ND	2h	Noite	-	+	+	+	+	+	-
17	M	Caucasiana	27	2000	1 semana	Paraparesia	Hiporeflexa	2-4h	Dia	-	+	+	+	+	+	++
18	M	Indígena	19	2000	5 meses	Quacitplegia	ND	ND	Noite	-	+	+	+	+	-	-
19	M	Negra	23	2001	1 ano	Quacitpararesia	Hiporeflexa	6h	Noite	-	+	+	+	+	-	-
20	M	Caucasiana	27	2002	2 meses	Quacitplegia	Arreflexa	4h	Noite	-	+	+	+	+	+	+
21	F	Japonesa	45	2002	6 meses	Paraplegia	Hiporeflexa	ND	Dia	-	-	-	-	-	-	-
22	M	Caucasiana	35	2002	6 meses	Paraplegia	ND	ND	Noite	-	+	+	+	+	-	-
23	M	Caucasiana	26	2003	1 ano	Paraplegia	ND	4h	ND	AR	-	+	-	-	-	-
24	M	Caucasiana	29	2003	3 meses	Quacitplegia	ND	12-24h	Noite	-	+	+	+	+	+	+
25	M	Caucasiana	35	2003	1 ano	Paraparesia	ND	ND	Noite	-	+	-	-	-	-	-

Tabela 2. Aspectos laboratoriais do diagnóstico de PPHT. Considerado o potássio sérico mais baixo medido durante uma das crises de paralisia (#). ND não determinado.

Número	Potássio* VN 3.5-5 (mmol/L)	TSH VN 0.5-4.5 μUI/mL	T3-Total VN 70-200 (ng/dL)	T4-Total VN 4.5-12 (mg/dL)	T4-Livre VN 0.6-1.5 (ng/dL)	TRAb VN <10 (U/L)	Anti-TPO VN <60 (U/mL)	Anti-Tg VN <40 (U/mL)
1	2.8	-	820	22	-	-	-	-
2	2.6	-	-	28	-	-	-	-
3	1.8	<0.15	426	36	4.5	15	530	300
4	2.8	0.08	515	16	-	-	-	-
5	3.2	-	445	26	>6	-	180	3900
6	2.0	<0.05	440	20	3.8	19	890	730
7	2.7	<0.05	-	-	>6	50	5600	88
8	2.0	<0.05	-	-	6.7	59	3100	280
9	2.6	<0.05	-	-	>6	<10	2400	980
10	1.5	<0.05	-	-	4.4	51	1100	90
11	2.0	<0.05	-	-	>7	51	1400	-
12#	2.9	<0.05	-	-	3.04	<10	195	-
13	2.0	<0.05	-	-	>6	30	1200	-
14	ND	<0.05	370	19.4	5.49	-	-	-
15	1.2	<0.05	-	-	11.2	270	4700	42
16	2.0	<0.05	-	-	>7	25	530	270
17	3.4	<0.05	-	-	>6	-	1700	680
18	1.7	<0.05	-	-	5.5	-	-	-
19	ND	<0.05	-	-	9.4	-	-	-
20	2.0	<0.05	-	-	4.5	26	-	-
21	2.3	0.01	-	-	1.8	-	169	501
22	1.7	<0.05	-	-	4.8	-	384	87.6
23	1.7	<0.02	-	-	0.75	-	-	-
24	ND	0.01	-	17.7	3.8	-	-	-
25	2.7	0.03	440	18.3	>6	40	-	-

pacientes estudados geneticamente apresentou mutação nos genes CACNA1S, SCN4A, KCNE1-2, 4, KCNE1L, KCNJ2, KCNJ8 e KCNJ11 (7).

A frequência dos polimorfismos de nucleotídeos (SNPs) e de aminoácidos em nossos pacientes não foi diferente daquela observada na população controle normal (105 indivíduos), exceto os 2 SNPs encontrados no exon 11 do gene CACNA1S (7).

DISCUSSÃO

A PPHT é a forma mais freqüente de paralisia aguda adquirida no adulto jovem. É uma urgência neurológica e endocrinológica resultante da combinação de 3 fatores, o genético, o ambiental e a tirotoxicose. A intersecção destes fatores torna esta entidade única na literatura médica.

Aspectos Históricos e Epidemiológicos

A primeira publicação descrevendo a associação de perda da força muscular nos membros e doença de Graves num paciente jovem do sexo masculino foi feita por Rosenfeld em 1902 (12); entretanto, Charcot e Moebius já haviam descrito anteriormente um caso de paraparesia em associação com tirotoxicose (13). Em 1931, Dunlap e Kepler descreveram, pela primeira vez

na literatura inglesa, 4 casos de doença de Graves em associação com paralisia periódica como entidade nosológica distinta, porém, guardando semelhanças com a forma familiar de paralisia periódica hipocalêmica, já conhecida pela neurologia (14). Em 1968, Pereira e cols. relataram o primeiro caso de PPHT no Brasil e estudaram um dos fatores desencadeantes, a relação glicose/insulina na precipitação da crise de paralisia, achados similares aos observados na forma familiar (15). Posteriormente, Sterian e Maciel descreveram o primeiro caso de PPHT em nosso serviço, marcando o início do interesse para o entendimento etiopatogênico desta entidade clínica (16).

É muito citado que a PPHT ocorre mais freqüentemente em pacientes asiáticos, especialmente do sexo masculino, tanto que muitos médicos a consideram uma doença exclusiva dessa etnia (17), o que tem prejudicado seu reconhecimento precoce no ocidente (18). No entanto, já se descreveram casos em todas as etnias, incluindo negros, ameríndios, caucasianos, hispânicos e mulatos (19-21). McFadzean e Yeung avaliaram 1366 casos de tirotoxicose em chineses e identificaram história de ataques de paralisia em 1,8% deles (22); na *Mayo Clinic*, a incidência estimada é de 1/10 da observada nos países orientais, variando entre 0,1-0,2%, aproximadamente (23). A revisão do Ober, em 1992, coletando todos os casos diagnosticados nos

Tabela 3. Resumo da triagem dos genes candidatos a PPHT - (1ª parte) Variação observada, também, na população controle numa taxa acima de 1% (*). Oligonucleotídeo no sentido sense (F) e no sentido anti-sense (R). Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP) utilizado quando o produto era menor ou igual a 300bp ou Conformation-Sensitive Gel Electrophoresis (CSGE) quando acima deste tamanho. Nomenclatura do gene em letra itálica e proteína entre parênteses. Single Nucleotide Polymorphism (SNP).

Exon	Oligonucleotídeo F/R	Produto de PCR (bp)	SSCP	CSGE	Seqüenciamento/ Polimorfismo	Número de pacientes
<i>gene CACNA1S (Cav1.1)</i>						
4	5' tggacccccctctctccct 3' 5' agtgcctctgcagacccc 3'	202	negativo			
11	5' gacattgccaaccgggtgc 3' 5' cacttggtgatctgaagatc 3'	230	positivo		GGC/GGT, nucleotídeo 1551 CCC/CCT, nucleotídeo 1564	15* de 22 9* de 22
12	5' cttgtgcctcctcattccat 3' 5' gcttgggaaagttgtcaaa 3'	213	negativo			
14	5' tgggtagctctgggagagtggg 3' 5' attgggttacagggaggccctg 3'	310	negativo	negativo		
15	5' ttcccattggggctgatgc 3' 5' cctgagggtcctcacctt 3'	246	negativo	negativo		
16	5' cattgttatagtcattgtgtcct 3' 5' tccagtcagtcctccagcat 3'	128	negativo			
17	5' cccctaattcctctctctcc 3' 5' atcacccccacagcagcca 3'	187	negativo			
18	5' ggtgtattccatgtctgctcg 3' 5' ccagactgaggctggagggc 3'	273	negativo			
21	5' gcagctgccctcagcccc 3' 5' ggggcctcctcgctccaga 3'	195	negativo			
30	5' tcagcgccttctccgcct 3' 5' caggagggttcgactcctt 3'	81	negativo			
40	5' tcaactgctctctcctgccc 3' 5' ttgcctcccagtacctt 3'	324	negativo	negativo		
43	5' ggtcttgctttgtacctt 3' 5' gcctggctcacctttgg 3'	183	negativo			
<i>Região promotora do gene CACNA1S</i>						
PA	5' cagatcttcgctcattgcag 3' 5' aaactcccaagcataacctt 3'	518		positivo	G > A, nucleotídeo - 878	6* de 22
PB	5' acacagcagatgctccacag 3' 5' tgagctctgaggccagg 3'	509		positivo	G > A, nucleotídeo - 476	9** de 22
PC	5' aggggacagattgggaagtc 3' 5' gtttctcctcaggccttca 3'	334		negativo		

Estados Unidos, confirma esta incidência, demonstrando que a ocorrência é mais rara entre pacientes da raça negra, encontrando a distribuição de 45% para caucasianos, 24% para asiáticos, 15,5% para hispânicos, 7% para índios americanos e 7% para negros americanos (19). Considerando nossos 25 pacientes e a casuística média de 4 casos novos por mês de tirotoxicose diagnosticados em nosso ambulatório nos últimos 20 anos,

estimamos a incidência total em nosso meio em 0,025%; quando consideramos apenas os casos do sexo masculino, a incidência estimada é de 0,16%. Entretanto, percebe-se que tem havido aumento dessa incidência nos últimos anos (tabela 1), provavelmente por uma conscientização maior dos médicos do Pronto-Socorro em chamar a Endocrinologia sempre que apareça um paciente com paralisia. Além disso, diferentemente da

Tabela 4. Resumo da triagem dos genes candidatos a PPH- (2ª parte). Variação observada, também, na população controle numa taxa acima de 1% (*). Oligonucleotídeo no sentido sense (F) e no sentido anti-sense (R). Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP) utilizado quando o produto era menor ou igual a 300bp ou Conformation-Sensitive Gel Electrophoresis (CSGE) quando acima deste tamanho. Nomenclatura do gene em letra itálica e proteína entre parênteses. Single Nucleotide Polymorphism (SNP).

Exon	Oligonucleotídeo F/R (proteína)	Produto de PCR (bp)	SSCP	CSGE	Confirmação do polimorfismo por Sequenciamento	Número de pacientes
Gene SCN4A (Nav1.4)						
12	5' gtgggagttgggtgggagac 3' 5' cctggccctgggctttgtg 3'	213	negativo		negativo	
13	5' gggctggagattcaagactact 3' 5' gagaggatgttggggaga 3'	590		negativo		
Genes da família KCNE						
único	gene KCNE1 (Mink) 5'-gggttgcattttcctttaaga-3' 5'-atgtgtccagtttagccagtg-3'	490		positivo	GGT>AGT (S38G)	7* de 22
2	gene KCNE2 (MiRP1) 5'-tttctaacctgttcgccta-3' 5'-ctggacgctcagatgtagcttg-3'	478		negativo		
único	gene KCNE3 (MiRP2) 5'-cttctaccgagtcttcccc-3' 5'-gtgtcttggtcttccaccgt-3'	385		positivo	CGC>CAC (R83H) TTT>TTC (SNP)	1** de 22 2 de 22
único	Promotor do gene KCNE3 5'-taggccctgcccttattg-3' 5'-gcatgcaggctctcatacc-3'	624		negativo		
único	gene KCNE4 (MiRP3) 5'-ctgcccctgctgtggag-3' 5'-aaggttgctggctgatgg-3'	584		positivo	ATG>GTG (M58V) GAT>GAG (D125E)	1*** de 22 7* de 22
único	gene KCNE1L (MiRP4) 5'-cgggagtgaggaataaggag-3' 5'-gggatgagcgagatgaggag-3'	672		negativo		
Genes da família KCNJ (Kir)						
2A	Gene KCNJ2 (Kir2.1) 5'-ccagagacacccatctctcc-3' 5'-tgtgctcgaacatgagcttc-3'	824			negativo	
2B	5'-ggcaagctgtgttgatgtg-3' 5'-ctgcctcagctccctgtg -3'	798			negativo	
2	Gene KCNJ8 (Kir6.1 ou KATP) 5'-ggtgaggatagggtgggtt -3' 5'-aagagaaagggcattttgaca -3'	566			negativo	
3A	5'-gctcagcttggcatalttcat-3' 5'-gccaggctcagttgctgagat-3'	554			negativo	
3B	5'-tgataacccaatcgagagca -3' 5'-tctggttcagctggcagtg-3'	600			negativo	
1A	Gene KCNJ11 (Kir6.2 ou KATP) 5'-gactctgcagtgaggcccta-3' 5'-aaggatggatgctggtgac-3'	429			AAG>GAG (E23K)	2* de 22
1B	5'-actgctgagcccctgtgtca-3' 5'-cgttctcatgggatgtc-3'	412			negativo	
1C	5'-gtggtacgcaagaccaccag-3' 5'-gccgggctacataccacat -3'	583			CTG>GTG (L290V)	4* de 22

Tabela 5. Diferenças entre a forma Tirotóxica (PPHT) e Familiar (PPHF) de paralisia periódica (M) sexo masculino e (F) feminino.

	PPHT	PPHF
Tirotoxicose	Sim, freqüentemente oligosintomático	Não
Idade de início dos sintomas	20-45 anos (95%)	Antes dos 16 anos (80%)
Razão entre sexo M/F	20M 1F	3M 1F
História familiar de paralisia	Não	Sim
História familiar de tiroidopatia	Freqüente	Não
Fatores precipitantes (AE ou AR)	Pouco freqüente	Freqüente
Nível de potássio durante a crise	1,5-3,0	2.8-3.5
Duração da crise	30 min -6 horas	>24 horas
Evolução	Cura após tratamento do hipertiroidismo	Miopatia crônica
Tratamento	Contra tirotoxicose Metimazole, Propiltiouracil, Iodo 131	Acetazolamida, Espironalactona, Cloreto de Potássio
Etnia mais afetada porém não exclusiva	Asiática	Caucasiana
Herança genética	Desconhecida na maioria dos casos, mutação no gene do canal de potássio (KCNE3) em um caso esporádico	Autossômica dominante, mutação em um dos genes do canal de cálcio, sódio ou potássio do músculo esquelético (CACNA1S-80%, SCN4A-15%, KCNE3 <1%)

observação da incidência rara de PPHT em negros nos Estados Unidos (19,23), verificamos que a somatória de nossos pacientes de etnia mulata e negra é 10/25 (40%); este aspecto é particularmente importante para que não ignoremos esta entidade clínica no diagnóstico diferencial de paralisias, baseados, apenas, nos aspectos raciais prevalentes (18,24,25). É importante notar que, no Brasil, existe ainda outro aspecto a considerar na incidência de PPHT, pois entre os indivíduos que se consideram brancos, demonstrou-se que a linhagem materna é, em média, 30% de origem ameríndia (26). Em virtude da maior prevalência de PPHT em orientais e latino-americanos (quando comparados a europeus), recentemente observada através de nossa casuística e de outras (6,21,27), poderíamos conjecturar a hipótese de uma herança genética única, cujo gene de susceptibilidade fundador poderia ter se expandido do oriente para o ocidente, possivelmente pela migração de povos nômades orientais pelo estreito de Behring. A caracterização desta migração poderia se dar por meio de estudo de segregação de marcadores genéticos ao longo do cromossoma humano comparativamente aos encontrados como causadores/facilitadores da doença nestas duas populações mais prevalentemente afetadas (18).

No Japão, a incidência de PPHT tem sido significativamente reduzida nas últimas décadas. Quando se comparou as incidências de 1991 e 1957, observou-se uma diminuição de 8,2 para 4,3% nos homens (50%) e de 0,4 para 0,04% (90%) nas mulheres, possivelmente relacionada à menor ingestão de carboidrato e ao maior consumo de potássio registrado no Japão neste período (28).

Como mencionado, a PPHT afeta primariamente pacientes jovens do sexo masculino; naquela

revisão de 1366 casos de hipertiroidismo, 13% eram homens e 0,17% mulheres (22). Nossa casuística confirma este achado epidemiológico característico, a razão homem/mulher em torno de 20/1; 24/25 dos nossos pacientes eram homens. Provavelmente existe uma contribuição genética e/ou hormonal (androgênica) na facilitação das crises de paralisia, uma vez que o início dos sintomas ocorre no indivíduo maduro, contrariamente às crises da forma familiar que surgem mais precocemente, antes da puberdade (29), ou se deve à coincidência da época do aparecimento do hipertiroidismo.

A idade do diagnóstico de PPHT coincide normalmente com o pico de incidência da tirotoxicose, ou seja, entre a segunda e a quarta década de vida. A mediana da idade do diagnóstico em nossa casuística foi 24 anos, variando de 19 a 45 anos, semelhante ao demonstrado na literatura (2-6,19). Entretanto, já se descreveu PPHT num menino chinês de 14 anos (Tanner 4) que apresentou paralisia dos membros durante repouso após 1h de intenso jogo de basquete e ter bebido 1 lata da refrigerante, com potássio de 2,2mEq/L (30).

Diferentemente da forma familiar, a PPHT surge quase que exclusivamente na forma esporádica (1). Todavia, já foram relatados casos de PPHT com história familiar de paralisia e tirotoxicose (22,31). Na nossa casuística, o caso 12 também apresentava história de paralisia e tirotoxicose na família, muito embora a avaliação clínica criteriosa por meio do prontuário médico ficou inviabilizada, porque o pai (afetado) deste paciente foi diagnosticado e tratado no Japão há mais de 30 anos atrás.

Etiologia

Pacientes com PPHT apresentam crises de paralisia somente durante o período de tirotoxicose, independentemente da etiologia da mesma. A doença de Graves é a causa mais comum relatada por vários grupos de diferentes regiões do mundo, inclusive na nossa casuística (23/25). Devido a esta relação (bócio difuso tóxico e paralisia), pensou-se em etiologia autoimune para esta entidade, mas a demonstração de casos de paralisia secundários à tirotoxicose exógena e tumoral inibiram o avanço desta teoria; atualmente, podemos considerar que qualquer condição onde haja excesso de hormônio da tiróide é capaz de desencadear a PPHT, tendo-se descrito casos de bócio nodular tóxico (22), Jodbasedow (19), tumor hipofisário produtor de TSH (32) e tirotoxicose exógena por abuso de hormônio tireoidiano em formulações empregadas para emagrecimento (33). Esta última causa foi confirmada em nosso paciente 23.

Desta forma, a associação de paralisia com qualquer das etiologias da tirotoxicose indica que a PPHT é induzida somente em pacientes tirotóxicos susceptíveis e por um mecanismo que não é autoimune. Neste sentido, elaboramos a hipótese, à semelhança de outras formas primárias de paralisia, de que existe uma herança genética que sustenta o caráter de susceptibilidade desta síndrome clínica multifatorial (1,8). Outro argumento que enriquece esta hipótese é a presença do fenótipo semelhante ao de PPHT em modelo animal, com o relato de fraqueza muscular aguda dos membros e da musculatura ventroflexora do pescoço em 4 gatos tirotóxicos; de modo semelhante à PPHT, os gatos também apresentaram hipocalcemia importante durante a crise, respondendo prontamente após a administração de potássio (34).

Justificando clinicamente esta hipótese (figura 1), é possível que um paciente que apresentasse PPHT no passado, estando atualmente eutiroidiano, poderia retomar as crises de paralisia se recebesse hormônio tireoidiano exógeno; assim, Okihiro e Nordyke administraram T_3 a um paciente que havia tido PPHT 7 anos antes, e observaram o mesmo padrão de crises de paralisia dos membros depois da indução da tirotoxicose exógena (35). Pacientes que suspendem o tratamento com anti-tireoidianos representam os mesmos ataques paralisantes, o que ocorreu em 3/24 dos nossos pacientes. As crises daqueles pacientes que apresentaram recorrência por falha ou suspensão do tratamento não se relacionavam com a intensidade do hipertireoidismo, nem com as características neurológicas da paralisia quanto a extensão, duração, frequência e período.

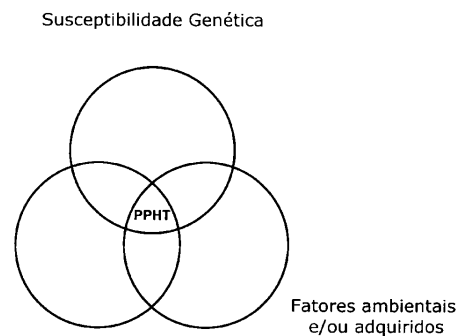


Figura 1. Modelo teórico de interação multifatorial na PPHT. Neste modelo de 3 fatores, o fator genético seria responsável pelo defeito num dos canais iônicos envolvidos (Ca^{+2} , Na^{+} e K^{+}) ou numa de suas sub-unidades proteicas regulatórias, como, por exemplo, MIRP2, resultando em inexcitabilidade da célula muscular. Na condição fisiológica, este canal mutado não traria repercussão clínica. O segundo fator, o ambiental, ao qual o paciente estaria exposto, como repouso pós-exercício, ingestão excessiva de carboidrato, uso de diuréticos e estresse, poderia modular a frequência de aparecimento e intensidade das crises de paralisia. Finalmente, o terceiro fator, o tirotóxico, participaria como deflagrador da crise, independentemente da etiologia envolvida. A síndrome da PPHT seria, portanto, a resultante destes 3 fatores.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A PPHT é a causa mais frequente entre as formas adquiridas de paralisia hipocalêmica. Lin e cols., 2001, revisaram o diagnóstico inicial de paralisia em 97 casos admitidos no pronto-socorro com hipocalcemia, e confirmaram PPHT em 39 casos (36). Alguns aspectos são fundamentais para a orientação diagnóstica, pois a síndrome envolve sinais e sintomas neurológicos e endocrinológicos únicos; entretanto, quando separamos os sintomas dependentes da tirotoxicose, o quadro clínico torna-se muito semelhante ao observado na PPHF; porém, alguns aspectos podem ser úteis na distinção destas duas formas de paralisia (tabela 5).

Como pode ser observado, o período de início dos sintomas de paralisia na PPHF acontece antes da puberdade, geralmente entre os 5 e 16 anos, diferentemente dos casos de PPHT cujo período coincide, como já mencionado, com a época de aparecimento habitual da tirotoxicose. O maior número de homens em relação a mulheres entre os afetados com PPHT é bastante evidente, variando entre 10/1 a 30/1 (1-6), fato também observado em nossa casuística, enquanto que na PPHF esta diferença é menos importante (1/1 a 3/1); além disso, os pacientes com PPHF do sexo masculino apresentam crises de paralisia mais intensas e frequentes. Dois terços dos pacientes com PPHF relatam história de familiares com paralisia, demonstrando claramente o caráter autossômico dominante da doença, e que geralmente se beneficiam da suplemen-

tação de potássio. É extremamente rara a história familiar de paralisia nos casos de PPHT, muito embora seja comum o relato de familiares com diversas tiroidopatias, fato observado em 6/20 dos nossos pacientes.

Seis de nossos pacientes relacionaram o desencadeamento das crises com a ingesta prévia de alimento rico em carboidrato e/ou durante o repouso após exercício físico intenso; curiosamente, dois deles relataram paraplegia súbita enquanto estavam sentados, retirando os calçados, após longa partida de futebol. Outros dois relataram ataque de paralisia quando se alimentaram de pizza e refrigerante. Fatores precipitantes, tais como estresse, parada pós-exercício extenuante, menstruação, infecção, estado febril, bebidas doces ou refeições copiosas, são mais frequentemente citados pelos pacientes com PPHF, provavelmente porque a doença tem curso crônico e é rica de informações. Tipicamente, as crises de paralisia no paciente com PPHT são geralmente mais curtas, entre 30 minutos e 6 horas, comparadas àquelas relatadas pelos pacientes com PPHF, frequentemente persistindo por mais de 24 horas (1).

Uma das características que melhor distingue estes dois grupos é a evolução da moléstia depois do tratamento. Invariavelmente, pacientes com PPHT evoluem sem ataques de fraqueza muscular após o estabelecimento do eutiroidismo. Infelizmente, pacientes com PPHF apresentam curso clínico diferente, frequentemente evoluindo para a miopatia crônica, necessitando de tratamento contínuo com diclorfenamida, acetazolamida, espirolactona ou suplementação com cloreto de potássio (29).

O diagnóstico sindrômico de paralisia flácida arreflexa foi feito previamente ao diagnóstico de hipertiroidismo em 20/25 dos nossos pacientes; quer dizer, os pacientes geralmente desconhecem os sinais de tirotoxicose por ocasião do diagnóstico da paralisia e somente procuram o serviço de emergência depois de mais de uma crise. História de perda de peso, palpitações, aumento na frequência de evacuações e tremor fino de extremidades são confirmadas amiúde pelo paciente somente depois de interrogado. Além disso, os pacientes com PPHT são habitualmente pouco sintomáticos à inspeção clínica. Apenas 2 de nossos pacientes apresentaram ataques de paralisia após o diagnóstico de tirotoxicose. Este fato gera certa dificuldade diagnóstica inicial, sobretudo quando o paciente procura assistência médica na fase de recuperação da força muscular ou no período inter-crise. Além disso, os clínicos elaboram a hipótese diagnóstica baseados apenas na história contada pelo paciente ou acompanhante, pois o exame físico após a crise é normal. Como mencionado,

15 dos nossos pacientes foram tratados como portadores de psicopatia ou neurose, e 7 estavam em uso de psicotrópicos, em geral benzodiazepínicos.

Alguns pacientes relatam associação com dor, enrijecimento e câimbra muscular horas antes das crises, ou de modo variável durante os períodos inter-crise, mas sem a clareza da característica psico-sensorial de aura como aquela relatada por pacientes com epilepsia, por exemplo. Curiosamente, alguns pacientes reconhecem que a crise melhora com exercício e iniciam movimentos voluntários na tentativa de abortá-la. As crises paralisantes são mais intensas durante o repouso, tipicamente quando o paciente está dormindo e tenta se levantar durante a madrugada. Apesar das crises ocorrerem predominantemente à noite, geralmente entre 4 e 7 horas da manhã, alguns pacientes relatam crises durante o dia; 3 dos nossos pacientes as descrevem como menos intensas, podendo ser, inclusive, abreviadas após movimentos voluntários; o paciente 15, motorista de caminhão, apresentou crise durante o dia, enquanto dirigia e foi prontamente socorrido pela esposa, que viajava ao lado.

É mais freqüente o acometimento dos membros inferiores do que os superiores e, quando os braços estão envolvidos, a paralisia não ocorre necessariamente de forma progressiva e ascendente. Os 9/25 pacientes que referiram quadriparesia ou quadriplegia informam perda da força muscular quase concomitante de todos os membros, sendo os grupos musculares proximais mais intensamente e invariavelmente envolvidos. Apesar do caráter auto-limitado das crises, alguns pacientes evoluem para perda total da força muscular nos quatro membros, que é freqüentemente confundida com lesão medular cervical; 4 dos nossos pacientes foram submetidos a punção líquórica por este motivo, que revelou celularidade e exames bioquímicos normais. Nenhum de nossos pacientes apresentou crise assimétrica, porém, já se descreveram eventos dessa natureza (22).

O acometimento da musculatura respiratória é ainda mais raro. Os pacientes 9 e 20 procuraram o hospital em total apatia, quadriplegia, intensa sudorese, taquiarritmia (± 180 bpm) e dificuldade respiratória; a gasimetria arterial revelou acidose respiratória; foram submetidos a entubação e somente recuperaram a força muscular após a correção do potássio sérico. Paralisia respiratória e bulbar também já foram relatados como complicações da PPHT em outros pacientes (20). Esta forma rara de comprometimento respiratório, juntamente com o risco freqüente de arritmias, agravada pela concomitância de hipertiroidismo e hipocalemia justifica o tratamento rápido e intenso desses pacientes. Vinte dos nossos pacientes tinham

relato de taquicardia sinusal e 4 dos que tiveram registro eletrocardiográfico apresentavam extra-sístolias ventriculares; nenhum deles necessitou tratamento anti-arritmico especial, exceto, porém, o paciente 9, que recebeu -bloqueador endovenosamente para controle da taquicardia após a intubação.

As funções mental e sensorial são normais nos pacientes com PPHT, embora pareçam ansiosos, logorréicos e facilmente irritáveis, como se observaria comumente em um paciente tirotóxico (3-6). Exceto num evento relacionado ao paciente 9 e queixas variáveis de formigamento em 3/24, nenhum dos demais casos apresentou rebaixamento do nível de consciência, confusão mental ou perda de sensibilidade tátil ou dolorosa.

Uma das características mais marcantes do exame clínico é o achado paradoxal de hiporreflexia ou arreflexia num paciente apresentando sinais de tirotoxicose, no qual esperaríamos reflexos tendinosos exaltados. Em nossa casuística, 56% apresentaram padrão predominante de paralisia do tipo hipo ou arreflexa; não foi considerado o exame neurológico quando obtido inter-crisis. A pesquisa de reflexos tendinosos pode, portanto, auxiliar no diagnóstico, uma vez que está reduzida ou ausente durante as crises de paralisia e prontamente se recupera, com resposta normal ou exacerbada depois ou entre as crises, permanecendo normal após iniciado o tratamento.

Os sinais clássicos de hipertiroidismo, tais como bócio, perda de peso, aceleração do hábito intestinal, tremor, taquicardia, sudorese, intolerância ao calor e pele quente, assim como a presença de exoftalmopatia, foram identificados na maioria dos casos (> 90%), quando o exame clínico foi revisado pelo endocrinologista, porém, era freqüentemente ignorado entre outros clínicos menos atentos; observação semelhante é relatada na literatura (29).

O caráter periódico, de padrão variado de intensidade, freqüência e duração das crises de paralisia, além dos sinais pouco expressivos de hipertiroidismo somados à pouca familiaridade desta urgência pelos intensivistas, torna esta entidade clínica esquecida e de difícil diagnóstico; 9 dos nossos pacientes aguardaram mais de 6 meses com sintomas para que se fizesse o diagnóstico definitivo de PPHT.

Diagnóstico Laboratorial e Exames Complementares

A característica marcante no diagnóstico de PPHT é a presença de valores baixos de potássio sérico em associação com níveis elevados dos hormônios tiroidianos. A hipocalemia não indica depleção do estoque corporal total, que está normal. Na nossa casuística, a medi-

ana do potássio observada durante a crise de paralisia foi 2,0mmol/L. Vários estudos indicam que o potássio diminui no plasma agudamente devido ao influxo aumentado para o espaço intracelular durante a crise (37). Os níveis mais baixos de potássio sérico, apenas comparados aos obtidos nos pacientes com hipermineralocorticismo tumoral, registram-se na PPHT e, menos freqüentemente, na PPHF. O organismo reage espontaneamente na tentativa de restabelecer o nível de potássio, o que se traduz clinicamente pela melhora gradual da força muscular. Não é infreqüente surpreender o potássio normal, ou atipicamente elevado, denominado efeito rebote, quando se tarda na coleta do exame. Este fenômeno deve-se à recuperação espontânea do potássio sérico que ocorre previamente à recuperação gradual da força muscular. Este fato também contribui para a confusão diagnóstica na unidade de emergência (6,38).

Em virtude da variabilidade da apresentação dos sinais clássicos de hipertiroidismo, a medida do TSH e T_4L é mandatória para confirmação diagnóstica. Todos os nossos pacientes apresentaram TSH abaixo do limite inferior e elevação dos níveis de T_4 ou T_3 . A absoluta maioria dos pacientes apresentou TRAb positivo (>10U/L), reforçando o diagnóstico de doença de Graves, mas outros 2 apresentaram bócio difuso tóxico com TRAb negativo (paciente 9 e 10). A maioria apresentava anti-Tg e anti-TPO positivos, sugerindo também a etiologia autoimune da tiroidopatia. Um deles ficou tirotóxico por ingestão exógena de T_3 (paciente 23). Outros exames complementares, como ultra-sonografia e cintilografia de tireóide, podem ser necessários para a elucidação etiológica e indicação do tratamento mais adequado do hipertiroidismo, concomitante ao questionamento do uso de medicamentos como amiodarona, iodo ou outras composições farmacológicas contendo hormônios tiroidianos.

Alguns pacientes também apresentam hipofosfatemia durante a crise, que se corrige com a recuperação espontânea ou assistida do potássio, não sendo necessária reposição com compostos fosfatados (20). O nível de cálcio sérico mostra-se normal na maioria dos casos e, quando levemente alterado (cálcio iônico), não se correlaciona com a intensidade, freqüência ou duração das crises.

O exame eletroneuromiográfico em pacientes com PPHT é inespecífico durante as crises e normal nos intervalos entre as crises (39); nesse trabalho, em 8 pacientes chineses testados durante a crise, observou-se padrão miopático que desapareceu após a remissão da tirotoxicose. Dentre as alterações miopáticas, encontrou-se diminuição na duração do potencial de ação

muscular, aumento do potencial polifásico e redução da amplitude do potencial evocado; a função do neurônio motor periférico estava normal durante o período de crise, sendo a fraqueza muscular atribuída a lesão exclusivamente miopática. Seis dos nossos pacientes foram submetidos a eletroneuromiografia e 4 apresentaram exame normal, não auxiliando no diagnóstico.

Os achados histológicos obtidos através da biópsia muscular também não são específicos, podendo ocorrer em todas as formas de paralisia periódica; 3/5 dos nossos pacientes submetidos a biópsia apresentaram padrão de miopatia vacuolar e agregados tubulares, enquanto que em 2 a biópsia era normal (40). Por outro lado, em 17 casos de PPHT biopsiados, nenhuma anormalidade foi identificada em 23,5%; proliferação nuclear em 35,5%; atrofia muscular em 29,4%; núcleos centrais em 23,5%, infiltração gordurosa em 17,8%; e agregados e vacúolos em 11,8%. Dez destes foram analisados por microscopia eletrônica, que confirmou o achado de vacuolização em 90%; alterações mitocondriais em 100%, acúmulo de grânulos de glicogênio em 100% e alteração no sistema T sarcolemal em 40%. O aspecto importante foi a ausência de correlação entre os achados histopatológicos e a intensidade das crises ou o nível de hipocalcemia (41,42). Outro estudo baseado na biópsia de 3 pacientes demonstrou que o hormônio tiroídiano não somente causa distúrbio do metabolismo mineral, mas, sobretudo, mudanças estruturais de membrana sarcolêmica e sistemas T, que possivelmente afeta o processo de excitação-contracção na musculatura esquelética, resultando em paresia ou paralisia (43).

Como mencionado, a punção liquórica é desnecessária nos casos de PPHT; 4 de nossos pacientes foram puncionados e o exame mostrou-se normal. É freqüente a indicação deste exame pelo intensivista devido à incerteza diagnóstica, sobretudo nos pacientes pouco sintomáticos, na tentativa de afastar outros diagnósticos diferenciais como meningoencefalite, síndrome de Guillan-Barré, neuropatia alcoólica e mielopatias, apesar do diagnóstico de histeria ser o mais freqüentemente confundido com PPHT. O exame cuidadoso nestes casos poderia evitar a punção, pois não apresentavam história de febre, acidente, síndrome compressiva medular ou tumoral, infecção, rebaixamento do nível de consciência, rigidez cervical, fraqueza muscular de início insidioso e progressivo que justificasse a indicação do exame. Ao contrário, procuraram o pronto-socorro exibindo sinais clássicos de hipertireoidismo, inclusive um deles com oftalmopatia evidente (paciente 11).

Fisiopatologia

Várias evidências sugerem que os hormônios tiroídianos têm papel central e revelador de um defeito genético que se mantém camuflado durante o estado fisiológico, equilíbrio que se desfaz durante a tirotoxicose (7,44).

Vários trabalhos têm demonstrado que a atividade da bomba de $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATP-ase está aumentada em pacientes com PPHT quando comparada à obtida em indivíduos normais e pacientes tirotóxicos sem paralisia, a despeito do grau semelhante de hipertireoidismo envolvido (45). Um outro estudo que mediu a atividade da bomba de $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATP-ase em eritrócitos revelou que os pacientes com PPHT apresentaram decremento menor de atividade enzimática em resposta à tirotoxicose que naqueles sem paralisia (46). A precipitação das crises por ingesta rica em carboidrato é associada com uma queda muito discreta da concentração sérica de potássio, provavelmente devido ao aumento da atividade da bomba de $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATP-ase, porém, com um aumento significativo no estoque sanguíneo celular total (47). As diferenças encontradas são sutis, sugerindo, portanto, que este mecanismo não deve ser o único envolvido na fisiopatologia.

Pacientes com PPHT apresentam resposta hiperinsulinêmica durante as crises ou insulinemia basal aumentada entre as crises (48); também observou-se aumento na concentração plasmática de glicose (antes e depois do tratamento: 147mg/dL vs. 87mg/dL) em associação com aumento de insulina (antes e depois do tratamento: 655U/L vs. 20,9U/L), o que demonstra que a resposta precede o ataque de fraqueza muscular, assim como diminuição da afinidade à insulina em eritrócitos durante a crise, avaliados em 2 casos (49). Outro trabalho reforça este achado e associa o papel fisiopatológico da insulina (hiperinsulinemia) com o aumento da atividade da bomba de $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATP-ase nesta síndrome. Assim, os 4 pacientes com PPHT que apresentaram aumento significativo da área sob a curva (ASC) de resposta insulínica (ASC $189,6 \pm 100,6$ vs. $98,5 \pm 53,4$) e atividade da bomba de $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATP-ase plaquetária ($601 \pm 99,3$ vs. $482 \pm 109,4$) recuperaram os níveis de insulina e atividade enzimática de modo semelhante aos indivíduos controles após o tratamento com anti-tiroídiano (50).

O paciente 7 foi internado por interesse de pesquisa, em 1996, para teste de tolerância oral a glicose com medidas de glicose, insulina e potássio. O paciente estava em jejum de 8 horas e o teste foi realizado às 7 horas da manhã; apresentou paraparesia arreflexa em 30 minutos com os seguintes valores de glicose (mg/dL)/insulina (U/L) e potássio

(mEq/L): basal: 70/25 e 3,5; 30min: 165/143 e 2,7; 60min: 158/165 e 3,4; 90min: 112/240 e 3,6; 120min: 101/178 e 3,4; 180min: 56/27 e 3,9; 240min: 70/78 e 3,5. Este perfil hiperinsulinêmico de resposta ao estímulo com glicose está em consonância com o descrito classicamente na literatura (48-50); este teste foi evitado posteriormente pelos riscos de arritmia e desconforto dos pacientes. Desta forma, desaconselhamos testes de estímulo, quer com glicose, quer com insulina. Em todo caso, este fenômeno reforça a condição transitória e dependente do excesso de hormônio tiroídiano e insulina no desencadeamento do ataque de paralisia.

Os hormônios tiroídianos também atuam indiretamente através do aumento do tônus adrenérgico, o que é traduzido clinicamente pela melhora sintomática quando os pacientes com PPHT estão tomando Propranolol, cuja atividade β -bloqueadora é capaz de prevenir o surgimento de novas crises (51).

Outro mecanismo fisiopatológico combinado pelo qual o hormônio tiroídiano pode atuar no desencadeamento da crise é devido à alteração da enzima que faz a depuração do cálcio citoplasmático do músculo cardíaco e esquelético – Ca^{+2} ATP-ase, para o retículo sarcoplasmático. Estudo utilizando músculo esquelético tem demonstrado que a atividade da bomba de Ca^{+2} ATP-ase está reduzida durante o ataque de paralisia, e este achado se correlacionava com a intensidade da crise e o grau de hipocalemia (52).

Os pacientes tirotóxicos são geralmente hiperfágicos e ansiosos. Classicamente, conhece-se o papel da ingesta aumentada de carboidrato e estresse como precipitantes. Estudos na literatura têm apontado para o nível cronicamente elevado de aldosterona como facilitador das crises, especialmente quando induzido pelo aumento endógeno da corticotropina (ACTH) (53). Entretanto, outro estudo com 7 pacientes com PPHT sugeriu que o hiperaldosteronismo não era o indutor da paralisia por si, mas que esta se devia à depleção de volume e à alteração na homeostase do potássio plasmático previamente induzido pela infusão de glicose e insulina; nestes 7 pacientes, a crise de paralisia ocorreu dentro dos primeiros 90min em 6 deles (54).

O mecanismo pelo qual a hipocalemia ocorre durante a crise ainda não está esclarecido. Possivelmente existe uma alteração no potencial de repouso da membrana muscular esquelética causando a falha do complexo excitação-contração. Estudos eletrofisiológicos utilizando fibra muscular intercostal de pacientes com PPHF mostram que, durante os ataques de paralisia, as fibras estão despolarizadas no intervalo -60mV a -50mV quando comparadas ao potencial de

membrana de repouso fisiológico a -90mV . Este estado despolarizado do músculo afetado, ou seja, mais eletropositivo, inativa a abertura dos canais de sódio que inibe a propagação do potencial de ação (55). Este fenômeno fisiopatológico, conhecido como *depolarization induced loss of muscle excitability* é considerado a via final comum envolvendo os casos de PPHF que apresentam mutações nos genes que codificam os canais sódio (SCN4A) e potássio (KCNE3), guardadas as diferenças de propriedades eletrofisiológicas destes canais (55-58).

Além da observação de que as fibras musculares (despolarizadas) dos pacientes com PPHF têm limiar aumentado do potencial de ação, a fração de fibras excitáveis também diminui com o aumento da despolarização da fibra. Interessantemente, a insulina contribui para reduzir a condutância dos canais de potássio (*Kir*, *the inward rectifier potassium channel*), potencializando o estado despolarizado das fibras através da inibição do efluxo de íons potássio para o extracelular (59). Achados semelhantes foram encontrados em outro trabalho, que mostrou diminuição da corrente de potássio para fora da célula através dos canais de potássio dependentes de ATP (60). Estes canais são um dos mais abundantes canais de potássio no músculo esquelético entre as espécies humana e animal e são tão importantes quanto o canal similar de potássio da célula beta-pancreática responsável pela secreção de insulina.

O hormônio tiroídiano poderia atuar modulando estes canais em vários níveis, transcricional ou pós-transcricionalmente, ou, ainda, indiretamente, através de outras proteínas auxiliares do tipo cinase ou fosfatase (61-64). Mais recentemente, Watanabe e cols., utilizando músculo atrial de rato, demonstraram que o T_3 aumenta as correntes iônicas para fora, através da modulação transcricional dos canais de potássio voltagem-dependentes (*Kv* 1.5) e retificadores para dentro (*Kir*), enquanto que diminui as correntes iônicas para dentro, especialmente pela diminuição da expressão do RNA mensageiro dos canais de cálcio do tipo L (*Cav* 1.2) (65). Desta forma, o excesso de T_3 poderia precipitar a crise nos casos de defeito primário de um destes genes de canais iônicos envolvidos. Uma outra via de efeito não genômico do hormônio tiroídiano pode ser extrapolada pelo estudo do efeito da temperatura sobre o funcionamento dos canais de sódio no músculo esquelético, que indica que a corrente despolarizante altera-se na direção da despolarização quando há elevação de temperatura (66).

Além disso, demonstrou-se em tecido cardíaco que o hipertiroidismo altera não apenas o metabolismo do Ca^{+2} através da modulação da expressão gênica de

canais iônicos, mas também através da resposta muscular ao Ca^{+2} mediada pela redução do pH intracelular (67). Se considerarmos uma resposta semelhante no músculo esquelético, isso é particularmente importante quando se soma a acidose láctica transitória gerada pelo exercício físico, fator precipitante das crises. No repouso, após exercício, desfaz-se a troca do potássio pelo hidrogênio acumulado intracelularmente durante a atividade física. Uma falha no efluxo do potássio poderia perfeitamente potencializar o estado despolarizado da fibra, como discutido acima, pelo acúmulo de carga eletropositiva no meio intracelular, resultando em precipitação de mais uma crise.

Os hormônios sexuais, especialmente estradiol e testosterona, parecem ter papel protetor (estradiol) ou coadjuvante e facilitador (testosterona) para PPHT, como sugerem os trabalhos sobre a modelação da expressão do canal Kv4.3 sob o controle dos hormônios sexuais (68). Também conhecemos a desproporção significativa entre homens e mulheres afetados nesta doença. Este efeito pode, também, ser do tipo transcricional ou pós-transcricional (69), pois estudo eletrofisiológico em músculo cardíaco de camundongos e coelhos evidencia diferenças durante a fase de repolarização precoce da fibra, visualizados eletrocardiograficamente pela onda T, entre os animais do sexo feminino (70), que apresentam gradiente de dispersão transmural de correntes de cálcio $I_{\text{Ca,L}}$ maior no epicárdio que endocárdio dos ventrículos. Estes achados, somados ao prolongamento do intervalo QT maior em mulheres, sugere maior susceptibilidade a arritmias neste grupo (71). Este binômio proteção/potenciação poderia, por conseguinte, afetar também a repolarização muscular esquelética, tornando o paciente do sexo masculino, diferente do observado no tecido cardíaco, mais susceptível à paralisia (71,72).

Uma proposta integrada para o entendimento da possível fisiopatologia na PPHT está resumida na figura 2.

Tratamento e Evolução

O tratamento definitivo precoce visando restabelecer o eutiroidismo é o mais aconselhável nos casos de PPHT, quer utilizemos a terapia clínica, radioterápica ou cirúrgica. A cura dos episódios de paralisia com a recuperação do eutiroidismo é a marca mais importante na caracterização desta entidade clínica.

Aconselhamos a dose terapêutica com iodo radioativo nos casos de bócio difuso e nodular tóxico, com ênfase especial na antecipação da tomada da dose de ^{131}I nos casos de PPHT, tendo em vista os riscos de comprometimento respiratório, arritmia cardíaca e de

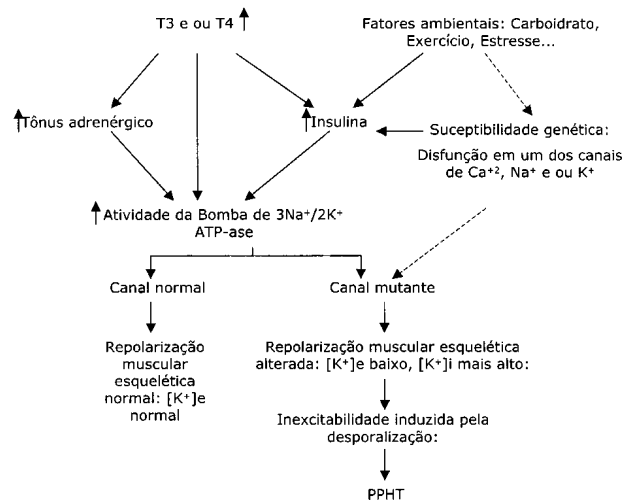


Figura 2. Fisiopatologia da PPHT-Hipótese do efeito múltiplo e revelador do hormônio tireoideano na fisiopatologia da Paralisia Periódica Hipocalêmica Tirotóxica (PPHT). O excesso de hormônio tireoideano (T3 e/ou T4) aumenta o tônus adrenérgico e insulínico, direta ou indiretamente através da aceleração na atividade bomba de $3\text{Na}^{+}/2\text{K}^{+}$ ATP-ase. Quando na presença de canais iônicos competentes (via 1), o estresse funcional gerado pela tirotoxicose altera o equilíbrio do complexo excitação-contração e o perfil das fibras musculares, podendo ser traduzida clinicamente por miopatia hipertiroídica, porém sem resultar em paralisia muscular. Quando algum dos canais iônicos, provavelmente envolvidos na repolarização da fibra muscular esquelética, está mutado, ocorre desequilíbrio da homeostase do potássio decorrente do influxo descontrolado para o interior da célula, gerando hipocalcemia transitória contra o gradiente eletroquímico (bomba de $3\text{Na}^{+}/2\text{K}^{+}$ ATP-ase mais ativa). O desequilíbrio da concentração de potássio intra $[\text{K}^{+}]_i$, maior e extracelular $[\text{K}^{+}]_e$ e menor, criaria um ambiente intracelular mais eletropositivo, induzindo o estado alterado conhecido por depolarization induced loss of muscle excitability e, assim, inibiria a propagação do potencial de ação da célula muscular. Este estado transitório e periódico de inexcitabilidade muscular se traduziria clinicamente por paralisia.

um eventual acidente (trauma físico no ambiente doméstico ou durante o trabalho) pela tentativa infrutífera de ficar de pé e andar.

Todos os nossos pacientes que apresentaram hipocalcemia durante a crise em ambiente hospitalar foram tratados com suplementação de potássio. A mediana do potássio entre os pacientes que tiveram a medida registrada durante uma das crises (22/25) foi 2,0mEq/L. Três deles receberam cloreto de potássio, 25-50mEq/L, na forma endovenosa, e os demais por via oral. Todos recuperaram a força muscular após tratamento com potássio, em geral após 2 a 15min. Aqueles que já conheciam o diagnóstico de PPHT relataram, também, diminuição do período da crise após a tomada do potássio. Todavia, o nível de potássio normaliza-se espontaneamente sem a reposição, graças ao efluxo gradual do potássio que estava sequestrado no intracelular para o

meio extracelular. A razão pela qual se indica o tratamento com potássio durante a crise deve-se à prevenção do estado arritmogênico agravado pela tirotoxicose. A suplementação com cloreto de potássio entre as crises é totalmente desnecessária e desaconselhável. Dois dos nossos pacientes apresentaram fenômeno de rebote após tomada de potássio oral (5,8 e 6mEq/L), porém, sem sintomas clínicos aparentes. Este fenômeno também foi observado em outros casos, sobretudo quando foi administrado em dose acima de 50mEq/L endovenosamente; num deles, o potássio de 1,9mEq/L na crise evoluiu para 6,4mEq/L depois de 10 horas (20). Provavelmente, isto deveu-se à soma da resposta fisiológica do efluxo de potássio com a dose administrada, configurando, assim, o outro extremo de risco para arritmias cardíacas. Sugerimos a administração preferencialmente oral ou endovenosa de 25-50mEq/L em fluxo lento (2 horas), somente durante a crise e se for assistida no hospital, devendo ser suspensa aos primeiros sinais de movimento dos membros.

Metade dos pacientes receberam Propranolol como tratamento inicial até confirmação diagnóstica do hipertiroidismo ou adjuvante ao anti-tiroídiano. Dois destes receberam Propranolol como tratamento isolado e não apresentaram crises de paralisia durante o período de 1 a 3 semanas enquanto aguardavam exames conclusivos.

Indicamos o Metimazol em dose única diária de 20-40mg/dia em 17 pacientes; 4 pacientes receberam Propiltiouracil na dose de 600-800 a cada 8 horas. Nossa preferência pelo Metimazol é devida à conveniência posológica, pois é efetivo em uma dose diária. O Propiltiouracil foi mantido quando o paciente era admitido no ambulatório para seguimento já com o seu uso. Estes anti-tiroídianos foram mantidos até, pelo menos, 3 dias antes da dose terapêutica com ¹³¹I. Dois pacientes foram encaminhados para ¹³¹I diretamente apenas em uso de Propranolol.

Preferimos o tratamento definitivo com ¹³¹I ao tratamento clínico prolongado em 14 pacientes pela eficácia, segurança, custo e viabilidade terapêutica, além de menores complicações. Dois pacientes, que não haviam aceitado dose terapêutica com iodo, re-presentaram crise de paralisia semelhante às anteriores ao tratamento logo após 2 semanas da suspensão voluntária do anti-tiroídiano. Dois necessitaram de uma segunda dose de ¹³¹I após 9 meses à primeira dose. Todos os pacientes que receberam dose terapêutica com ¹³¹I evoluíram com hipotiroidismo, recebendo reposição hormonal com levotiroxina.

Os pacientes com PPHT devem ser orientados quanto à possibilidade de piora ou precipitação das crises se expostos aos fatores desencadeantes. Portan-

to, deveriam ser advertidos para não abusar da ingestão de carboidrato de rápida absorção, assim como aguardar até a recuperação do eutiroidismo para retornar à prática esportiva mais intensa.

Acetazolamida está contra-indicada nos casos de PPHT, muito embora seja uma das drogas de escolhas no tratamento da PPHF. Um caso de PPHT confundido com PPHF e, portanto, tratado com Acetazolamida custou ao paciente paralisia muscular corporal quase total após duas semanas de tratamento (73). Um dos nossos pacientes já usava Espironolactona antes de procurar o nosso serviço, com relativa melhora na frequência das crises. Esta droga foi usada com sucesso em PPHT pelo seu efeito em manter o potássio plasmático (22).

Todos os casos de PPHT evoluem bem, sem sintomas, após recuperação do eutiroidismo clínico, e esta evolução benigna configura outra característica desta entidade. Entretanto, 3 casos de óbito atribuídos a PPHT já foram relatados (74,75), muito embora não saibamos com clareza nos 2 primeiros casos, se pela extensão da paralisia ou pelos efeitos tirotóxicos do tipo insuficiência cardíaca, arritmias ou caquexia metabólica. No terceiro caso, ignorou-se o diagnóstico de PPHT e o paciente recebeu infusão intravenosa de glicose, o que provavelmente aumentou o influxo de potássio intracelular com agravamento da crise, com o paciente falecendo por insuficiência respiratória e cardíaca.

Dois dos nossos pacientes queixaram-se de cansaço muscular generalizado, porém sem história similar de parestias após o tratamento definitivo do hipertiroidismo, possivelmente devido a miopatia hipotiroídiana não controlada clinicamente. Curiosamente, o filho do paciente 15, que carrega a mutação R58H (vide abaixo), apesar de eutiroidiano, também apresenta queixa vaga de cansaço muscular, tremor fino de extremidade, irritabilidade, labilidade emocional e tem dificuldade de ganhar peso. A paciente 21 apresenta queixas persistentes de cansaço, dores musculares generalizadas do tipo fibromiálgica, além de arritmia cardíaca e obesidade com intolerância a glicose.

Perspectivas Genéticas

Nosso estudo da susceptibilidade genética a PPHT foi desenhado baseando-se nas informações já conhecidas referentes a PPHF e devido à semelhança clínica entre as duas entidades (7,76). A pesquisa de genes candidatos a PPHT é difícil por várias razões metodológicas. Primeiro, a doença é de apresentação quase que exclusivamente esporádica. Segundo, não há história de padrão de herança familiar que possibilite o estudo

de análise de ligação utilizando marcadores genéticos entre os membros de famílias afetadas. Neste sentido, esperaríamos mutações “de novo” como razão desta possível heterogeneidade genética. Terceiro, devido à baixa incidência da doença, não temos um número suficiente de pacientes afetados para testar a associação polimórfica entre populações. Quarto, as biópsias antigas, coletadas e acondicionadas a -80°C , não são adequadas para estudo eletrofisiológico e, assim, não dispomos desta triagem funcional para seleção de um gene candidato mais promissor.

Devido a estas dificuldades, selecionamos os genes para triagem inicial de possíveis mutações em pacientes com PPHT, aqueles com mutações conhecidas causadoras da forma primária, autossômica dominante, PPHF, mais precisamente as regiões *hot-spot* dos genes CACNA1S (exons 11 e 30), SCN4A (exon 12) e KCNE3 (exon único). Mais recentemente, Plaster e cols., 2001, estudaram pacientes com paralisia periódica associada a arritmia cardíaca e dismorfismo facial (Síndrome de Andersen-Tawil, SAT) e identificaram, através da análise de ligação, que dois terços destes apresentavam mutações no gene KCNJ2 que codifica o canal de potássio retificador interno Kir2.1. A expressão do mutante em oócitos de *Xenopus laevis*, identificado em uma das famílias com SAT, revelou perda de função da proteína, além do efeito dominante negativo quando co-expressado com a forma selvagem (77). Canun e cols., 1999, descreveram uma família de três gerações com SAT e, entre os indivíduos afetados do sexo feminino, 3 apresentavam doença tireoidiana sem alteração do ritmo cardíaco (78). Tendo em vista estes achados e, sobretudo, a relação fenotípica com paralisia periódica que se estende por mais de uma síndrome clínica, resolvemos estudar também o gene KCNJ2 devido à semelhança com a PPHT. Nenhuma alteração foi encontrada entre nossos pacientes.

Posteriormente, outras regiões do gene CACNA1S foram triadas por SSCP ou CSGE, em virtude das propriedades funcionais do canal de cálcio conhecidas na literatura. Selecionamos os exons que codificam as regiões sensíveis a voltagem (exons 4, 11, 12, 21 e 30), alça citoplasmática entre os domínios DII e DIII (exons 14-18), e próximas aos sítios conhecidos de fosforilação do canal de cálcio (exons 40 e 43) (79). Também expandimos a busca de mutações na região promotora deste gene, considerando cerca de 1000pb a montante do sítio de início da tradução – ATG. Quanto ao gene SCN4A, incluímos o exon 13 porque parte deste codifica a região sensível à voltagem (S4DII) do canal de sódio. Nenhuma variação encontrada nestas regiões foi estatisticamente signifi-

cante entre a nossa população comparada ao grupo controle constituído de 105 indivíduos controles (96 de descendência japonesa e 9 de descendência racial mista). Parte destes resultados foram demonstrados anteriormente (7).

Um caso esporádico de PPHT (paciente 15) e 2 dos 3 filhos apresentaram a mutação R83H no gene KCNE3. Este gene codifica uma sub-unidade auxiliar (MiRP2) do canal de potássio do músculo esquelético. O relato deste caso foi publicado anteriormente (8). A identificação desta mutação levou-nos a expandir a pesquisa sobre os outros genes da mesma família KCNE, incluindo os membros 1-5 (MinK, MiRP1, MiRP3 e MiRP4). A frequência das variações observadas nos pacientes com PPHT também não diferiu daquela encontrada em controles normais (tabela 4). Entretanto, a mutação M58V encontrada no caso 12 parece particularmente interessante, porque está também presente no pai e em uma irmã deste paciente. A irmã é assintomática. O pai deste probando apresentou paralisia com tirotoxicose há 30 atrás, quando ainda residia no Japão. Esta mutação não foi observada no nosso grupo controle, embora seja necessário expandir esta pesquisa em um número maior de controles para afastar a possibilidade de variação genética restrita à família, sem correlação causal com PPHT.

Além disso, incluímos também os genes KCNJ8 and KCNJ11 no estudo genético pela relação destes com o controle da secreção de insulina no pâncreas e por serem expressos no músculo esquelético. Estes genes codificam as sub-unidades Kir6.1 e Kir6.2, respectivamente, formadores do canal de KATP sensível quando heterodimerizados com a sub-unidade SUR1 e SUR2. No gene KCNJ11, foram observadas duas variações E23K e L290V em 2 e 4 de 22 dos nossos pacientes. Ambas as variações em baixa frequência em PPHT. A mutação E23K foi associada ao diabetes tipo 2 em estudo multicêntrico (80). A segunda variação é um polimorfismo de aminoácido frequente na população (NCBI rs1800467).

Existe, ainda, a possibilidade de estudar o padrão de expressão diferencial de genes através da transcrição reversa de RNA obtido através das biópsias, mesmo que antigas, em cDNA, e, a partir deste, triar novos genes através da técnica de *microarray*, por exemplo. Deste conjunto geral de cDNA de músculo esquelético, seria possível verificar se existe alguma expressão diferencial de algum gene entre a biópsia muscular de um paciente tirotóxico com e sem paralisia através da hibridação fluorescente de nossas amostras (controle e paciente) contra uma membrana de genes conhecidos.

Devido às limitações de amostras de tecido muscular adequadas de pacientes/controlado e do custo do estudo proposto acima, poderíamos perseguir outros genes através da seleção funcional destes, que seriam: 1) genes que estão dentro da família de genes onde já foram identificadas mutações na forma familiar; 2) genes que codificam proteínas que se acoplam aos canais iônicos; 3) genes que se expressam em músculo esquelético; 4) genes regulados pelo hormônio tireoideano; 5) genes que codificam canais responsáveis para repolarização muscular, em especial os canais de potássio retificadores para dentro (Kir) e aqueles regulados pelo binômio glicose/insulina; 6) genes nos quais os hormônios sexuais possam ter papel modulador. Todos estes caminhos são coerentes com a hipótese de susceptibilidade genética e multifatorial da fisiopatologia desta síndrome.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado por auxílios de pesquisa 99/03688-4 e 01/00246 obtidos por RMBM e JMC junto à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Instituto Fleury de Ensino e Pesquisa. MRDS é bolsista de doutorado da FAPESP (00/03442-4) e obteve bolsa PDEE da CAPES (2284/01-4) para parte de seu doutorado realizado na *University of California, San Francisco*. RMBM é pesquisador do CNPq e do Instituto Fleury de Ensino e Pesquisa.

Agradecemos aos pacientes que retornaram ao Ambulatório de Tiróide para reavaliação clínica e coleta de sangue para extração de DNA, às Dras. Célia Tengan, Conceição Carneiro Mamone, Maria Cristina Tavares Costa, Cássia Jurado, Maria Adelaide Albergária Pereira e Gabriela Saraiva, que encaminharam seus pacientes para estudo genético, às Dras. Regina Moisés, Luiza Matsumura e Danielle Andreoni pelas amostras de DNA de controles normais, à Dra. Rosa Paula M. Biscolla pela ajuda na coleta dos testes hormonais, à Helena Silva pela obtenção e organização dos prontuários, à Ilda S. Kunii e Gilberto Furuzawa pela coleta de DNA, ao Gustavo S. Guimarães e Liliane Arnaldi pela assistência técnica laboratorial, à Ângela Faria pela excelente ajuda secretarial e ao Laboratório Fleury pela intermediação na coleta de material para diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. Ptacek LJ. Channel surfing: editorial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4879-80.
2. Griggs RC, Ptacek LJ. The periodic paralyses. *Hospital Practice* 1992;27:123-37.
3. Gharib H. Thyrotoxic periodic paralysis. *Endocrine Pract* 1998;4:178-9.
4. Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999;75:193-7.
5. Ptacek LJ, Bendahou S. Ion channel disorders of muscle. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC, eds. *Disorders of Voluntary Muscle*. 7th ed. Cambridge Univ. Press; 604-35.
6. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Int Med* 1999;159:601-6.
7. Dias da Silva MR, Cerutti JM, Tengan CH, Furuzawa GK, Vieira TCA, Gabbai AA, et al. Mutations linked to hypokalemic periodic paralysis in the calcium channel $\alpha 1$ subunit gene ($Ca_v1.3$) are not associated with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:367-75.
8. Dias da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LAT, Maciel RMB. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4879-80.
9. Ko GTC, Chow CC, Yeung VTF, Chan HHL, Li JKY, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *Q J M Monthly* 1996;89:463-8.
10. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;100:177-82.
11. Vieira JGH, Kunii IS, Nishida SK, Matsumura LK, Russo EMK, Maciel RMB. Desenvolvimento de um método imunofluorimétrico para a dosagem de tiroxina humana (TSH) no soro e em sangue total colhido em papel de filtro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1992;36:7-12.
12. Vieira JGH, Tachibana TT, Fonseca RMG, Nishida SK, Maciel RMB. Desenvolvimento de um método imunofluorimétrico para a medida de anticorpos séricos contra tiroglobulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:232-7.
13. Kasamatsu TS, Maciel RMB, Vieira JGH. Desenvolvimento e validação de um método imunofluorimétrico para a pesquisa de anticorpos anti-peroxidase tireoideana no soro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:167-72.
14. Pinheiro NA, Moura RP, Monteiro E, Villa LL. Detection of point mutations by non-isotopic single strand conformation polymorphism. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:55-8.
15. Ganguly A, Rock MJ, Prockop DJ. Conformation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments: evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10325-9.
16. Rosenfeld M. Acute aufsteigende lahmung bei morbus Basedow. *Klin Wochenschr (Berl)* 1902;39:538-40.
17. Engel AG. Thyroid function and periodic paralysis. *Am J Med* 1988;30:327-33.
18. Dunlap HF, Kepler EJ. A syndrome resembling familial periodic paralysis occurring in the course of exophthalmic goiter. *Endocrinology* 1931;15:541-6.
19. Pereira VG, Wajchenberg BL, Quintão ER. Periodic paralysis associated with hyperthyroidism: study of the precipitating factors. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1968;17:55-67.

20. Sterian L, Maciel RMB. Paralisia periódica tirotóxica, relato de um caso e comentários etiopatogênicos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1983;27:161-2.
21. Yeo PPB, O'Neill WM. Thyrotoxicosis and Periodic Paralysis. *Med Grand Rounds* 1984;3:10-25.
22. Maciel RMB. Screening for thyrotoxic paralysis out of Asia: are we underestimating its frequency in the West? 12th International Thyroid Congress, Kyoto, Japão, 2000.
23. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1992;71:109-20.
24. Magsino CH Jr, Ryan AJ Jr. Thyrotoxic periodic paralysis. *South Med J* 2000;93:996-1003.
25. Neuenschwander PP, Carte HP, González FB, Jiménez MLZ, Merino FF. Parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica: 18 casos por diferentes formas de tirotoxicosis. *Rev Clin Esp* 1995;195:294-7.
26. McFadzean AJS, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *BMJ* 1967;1:451-5.
27. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda Jr. RJ, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis. *Arch Intern Med* 1989;149:2597-600.
28. McKenzie T. Hypokalemic periodic paralysis of thyrotoxic origin: a case complicated by cultural differences. *Can Med Assoc J* 1983;128:950-1.
29. Grzesiuk AK, Pinheiro MM, Figueiredo-Neto N, Rosa EN. Paralisia periódica hipocaliémica como primeiro sintoma de hipertiroidismo. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:490-2.
30. Alves-Silva J, Santos MS, Guimarães PEM, Ferreira ACS, Bandelt HJ, Pena SD, et al. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Human Genet* 2000;67:444-61.
31. Nellen H, Mercado M, Mendoza V, Villanueva S, Perez M, Hernandez A, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in Mexican mestizo patients: a clinical, bioquímica and HLA serological study. *Arch Med Res* 1999;30:74-6.
32. Shizume K, Shishiba Y, Kuma K, Noguchi S, Tajiri J, Ito K, et al. Comparison of the incidence of association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan in 1957 and 1991. *Endocrinol Jpn* 1992;39:315-8.
33. Ptáček LJ. Ion Channel diseases: episodic disorders of the nervous system. *Semin Neurol* 1999;19:363-9.
34. Wong GW, Leung TF, Lo AF, Ahuja AT, Cheng PS. Thyrotoxic periodic paralysis in a 14-year-old boy. *Eur J Pediatr* 2000;159:934.
35. Leung AK. Familial Hashitoxic periodic paralysis. *J R Soc Med* 1985;78:638-40.
36. Kiso Y, Yoshida K, Kaise K, Masuda T, Ando N, Kameyama M, et al. A case of thyrotropin (TSH)-secreting tumor complicated by periodic paralysis. *Jpn J Med* 1990;29:399-404.
37. Layzer RB, Goldfield E. Periodic paralysis caused by abuse of thyroid hormone. *Neurology* 1974;24:949-52.
38. Nemzek JA, Kruger JM, Walshaw R, Hauptman JG. Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats. *J Am Vet Med Assoc* 1994;205:65-8.
39. Okihira MM, Nordyke RA. Hypokalemic periodic paralysis. Experimental precipitation with sodium liothyronine. *JAMA* 1966;198:949-51.
40. Lin SH, Davids MR, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM* 2003;96:161-9.
41. Shizume K, Shishiba Y, Sakuma M, Yamauchi H, Nakao K, Okinaka S. Studies on electrolyte metabolism in idiopathic and thyrotoxic periodic paralysis. I. Arteriovenous differences of electrolytes during induced paralysis. *Metabolism* 1966;15:138-44.
42. Reisin RC, Martinez O, Moran M, Rovira M, Roccatagliata G, Pardal A, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in Caucasians. Report of 8 cases. *Neurologia* 2000;15:222-5.
43. Puvanendran K, Cheah JS, Wong PK. Electromyographic study (EMG) in thyrotoxic periodic paralysis. *Aust NZJ Med* 1977;7:507-10.
44. Tengan CH, Oliveira ASB, Morita MPA, Kiyomoto BH, Schmidt B, Gabbai AA. Paralisia periódica: estudo anatomo-patológico do músculo esquelético de 14 pacientes. *Acta Neuropsiquiatr* 1994;52:32-40.
45. Cheah JS, Kan SP. Ultrastructure of the skeletal muscle in Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Aust NZJ Med* 1971;2:250-4.
46. Cheah JS, Tock EP, Kan SP. The light and electron microscopic changes in the skeletal muscles during paralysis in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 1975;269:365-74.
47. Sokolina NA, Il'ina NA, Korolev VV. Change in the ultrastructure of the muscles in thyrotoxic periodic paralysis. *Arkh Patol* 1976;38:27-33.
48. Gallagher EJ. Editorial: is thyrotoxic periodic paralysis a channelopathy? *J Emergency Med* 1999;17:123-7.
49. Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R. *In vivo* and *in vitro* sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *Brit Med J* 1991;303:1096-9.
50. Marx A, Ruppertsberg JP, Pietrzyk C, Rüdell R. Thyrotoxic periodic paralysis and the sodium/potassium pump. *Muscle Nerve* 1989;12:810-5.
51. Feely J. Potassium shift in thyrotoxic periodic paralysis. *Post-Grad Med J* 1981;57:238-9.
52. Shishiba Y, Shimizu T, Saito T, Shizume K. Elevated immunoreactive insulin concentration during spontaneous attacks in thyrotoxic periodic paralysis. *Metabolism* 1972;21:285-90.
53. Hamada N, Ishii T, Hasegawa M, Ishikawa N, Tabata T, Okuno Y, et al. Transient glucose intolerance during attacks of thyrotoxic periodic paralysis. *Horm Metab Res* 1985;17:301-5.
54. Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R. Hyperinsulinaemia and Na⁺, K⁺-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:213-6.
55. Conway MJ, Seibel JA, Eaton P. Thyrotoxicosis and periodic paralysis: improvement with beta blockade. *Ann Intern Med* 1974;81:332-6.
56. Au KS, Yeung RTT. Thyrotoxic Periodic Paralysis: Periodic variation in the muscle calcium pump activity. *Arch Neurol* 1972;26:543-6.
57. Kabadi UM. Corticotropin-induced hyperaldosteronism causing hypokalemic paralysis of thyrotoxicosis. *NY State J Med* 1980;80:1860-3.

58. Takeda R, Morimoto S, Uchida K, Miyamori I. Changes in plasma renin activity and plasma aldosterone in the induced paralytic attack of thyrotoxic periodic paralysis. *Acta Endocrinol* 1976;82:715-27.
59. Cannon SC. An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromuscul Disord* 2002;12:533-43.
60. Abbott GW, Butler MH, Bendahhou S, Dalakas MC, Ptacek LJ, Goldstein SA. MiRP2 forms potassium channels in skeletal muscle with Kv3.4 and is associated with periodic paralysis. *Cell* 2001;104:217-31.
61. Antes LM, Kujubu DA, Fernandez PC. Hypokalemia and the pathology of ion transport molecules. *Semin Nephrol* 1998;18:31-45.
62. Bulman DE. Phenotype variation and newcomers in ion channel disorders. *Hum Mol Genet* 1997;6:1679-85.
63. Ruff RL. Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K⁺ current. *Neurology* 1999;53:1556-63.
64. Tricarico D, Servidei S, Tonali P, Jurkat-Rott K, Camerino DC. Impairment of skeletal muscle adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels in patients with hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Invest* 1999;103:675-82.
65. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999;140:3170-6.
66. Sakaguchi Y, Cui G, Sen L. Acute effects of thyroid hormone on inward rectifier potassium channel currents in guinea pig ventricular myocytes. *Endocrinology* 1996;137:4744-51.
67. Sampson SR, Bannett RR, Shainberg A. Effects of thyroxine on transmembrane resting potentials of skeletal muscle cells in culture. *J Neurosci Res* 1982;8:595-601.
68. Wickenden AD, Kaprielian R, You XM, Backx PH. The thyroid hormone analog DITPA restores I (to) in rats after myocardial infarction. *Am J Physiol* 2000;278:H1105-H1116.
69. Watanabe H, Ma M, Washizuka T, Komura S, Yoshida T, Hosaka Y, et al. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium. *BBRC* 2003;308:439-44.
70. Ruff RL. Effects of temperature on slow and fast inactivation of rat skeletal muscle Na⁺ channels. *Am J Physiol* 1999;277:C937-C947.
71. Wolska BM, Averyhart-Fullard V, Omachi A, Stojanovic MO, Kallen RG, Solaro RJ. Changes in thyroid state affect pH_i and Na_i⁺ homeostasis in rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2653-63.
72. Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, et al. Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Biol Chem* 2001;276:31883-90.
73. Pham TV, Robinson RB, Danilo P Jr, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-type calcium current. *Cardiovasc Res* 2002;53:752-62.
74. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000;140:678-83.
75. Pham TV, Robinson RB, Danilo P Jr, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-type calcium current. *Cardiovasc Res* 2002;53:752-62.
76. Mellgren G, Bleskestad IH, Aanderud S, Bindoff L. Thyrotoxicosis and paraparesis in a young woman: case report and review of the literature. *Thyroid* 2002;12:77-80.
77. Conway MJ, Seibel JA, Eaton P. Thyrotoxicosis and periodic paralysis: improvement with beta blockade. *Ann Intern Med* 1974;81:332-6.
78. Talbot JH. Periodic paralysis: a clinical syndrome. *Medicine* 1941;20:85-143.
79. Jackman RL, Jones RE. Hyperthyroidism and periodic paralysis. *Arch Intern Med* 1964;113:657-64.
80. Fouad G, Dalakas M, Servidei S, Mendell JR, Van den Bergh P, Angelini C, et al. Genotype-phenotype correlations of DHP receptor $\alpha 1$ subunit gene mutations causing hypokalemic periodic paralysis. *Neuromuscular Disorders* 1997;7:33-8.
81. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir 2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-9.
82. Canun S, Perez N, Beirana LG. Andersen syndrome autosomal dominant in three generations. *Am J Med Genet* 1999;85:147-56.
83. Caterrall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1988;242:60-1.
84. Riedel MJ, Boora P, Steckley D, De Vries G, Light PE. Kir 6.2 Polymorphisms Sensitize beta-Cell ATP-Sensitive Potassium Channels to Activation by Acyl CoAs: A Possible Cellular Mechanism for Increased Susceptibility to Type 2 Diabetes? *Diabetes* 2003;52:2630-5.

Endereço para correspondência:

Rui M. B. Maciel
Laboratório de Endocrinologia Molecular
Disciplina de Endocrinologia, Depto. de Medicina
Escola Paulista de Medicina -
Universidade Federal de São Paulo
Rua Pedro de Toledo 781 - 12º andar
04029-033 São Paulo, SP
Fax: (11) 5084-5231
e.mail: rmbmaciel-endo@pesquisa.epm.br