

Case Report

Laporan Kasus: Seorang Penderita dengan Kecurigaan *Thyrotoxic Periodic Paralysis*

Case Report: A Patient with Suspicious of Thyrotoxic Periodic Paralysis

Ni Made A Yudhawati¹, Ni Made D Adnyani¹, Ida Bagus A Nugraha^{2*}, Wira Gotera²

¹Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Departemen/ KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD -RSUP Sanglah Denpasar

²Divisi Endokrinologi Metabolik, Departemen/ KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD-RSUP Sanglah Denpasar

Jalan Diponegoro no 1 Denpasar Bali, Dauh Puri Kauh 80111.

*Penulis korespondensi

Email: ibadityanugraha@gmail.com

Received: April 19, 2021

Accepted: Februari 14, 2021

Abstrak

Thyrotoxic Periodic Paralysis (TPP) adalah suatu kelainan elektrolit yang reversibel, ditandai dengan kelemahan otot yang bersifat akut dan hipokalemia yang dihubungkan dengan kondisi hipertiroid. Kelainan ini lebih sering terjadi pada populasi Asia terutama pada laki-laki. Usia terjadinya serangan antara 20 sampai 40 tahun. Sebagian besar penderita tidak menunjukkan gejala dan tanda hipertiroid yang jelas sehingga sering terjadi kesalahan diagnosis. Paralisis yang terjadi tidak bisa kita sampekan dan berkaitan dengan kelainan tiroid. Tujuan penulisan ini adalah menyampaikan sebuah kasus TPP, gejala awal yang perlu diwaspadai dan tatalaksana pada keadaan *emergency*. Laki-laki berusia 20 tahun. didapatkan kondisi hipertiroid dengan indeks Wayne 27, kadar *Free Thyroxine (FT4)* meningkat, *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)* yang rendah dan penurunan kalium serum. Pasien datang dengan keluhan lemah pada kedua kaki sehingga tidak bisa berjalan. Pemberian terapi dengan drip KCl 50 meq, propranolol 3x10mg, dan PTU 3x100 mg kondisi memberikan *outcome* pasien yang membaik selama lebih kurang 7 hari dan akhirnya dipulangkan dengan kadar kalium serum normal (4,71 mmol/L). Penegakan diagnosis yang tepat dari anamnesis, pemeriksaan penunjang akan memberikan hasil yang baik. Pada kasus disimpulkan bahwa pemberian suplementasi kalium di tahap awal sangat penting untuk memulihkan kondisi paralisis dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

Kata kunci: *Thyrotoxic periodic paralysis*; elektrolit; *reversible*; hipokalemia

Abstract

Thyrotoxic Periodic Paralysis (TPP) is a reversible electrolyte disorder characterized by acute muscle weakness and hypokalemia associated with hyperthyroidism. This disorder is more common in Asian populations, especially in males. The age of the attack is between 20 and 40 years. Most of the patients who suffer from this condition do not show obvious signs and symptoms of hyperthyroidism, so there is often misdiagnosis. The goal for reporting this case to give aware about sign dan symptoms of TPP dan emergency management. We chose this case for review on the background that in such cases, the paralysis that occurs is seldom thought to be associated with thyroid disease, thus the interesting and unique nature of this case, is worth further discussion. Laboratory examination results show hyperthyroid conditions with Wayne's index 23, *Free Thyroxine (FT4)* high, low *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)*, and potassium serum. The patient came with a weak condition so he couldn't walk. Therapeutic therapy with 50 meq KCl

Case Report

drip, 3x10mg propranolol, and 3x100 mg PTU gave improved patient outcomes. After seven days admitted potassium serum would be normally with 4.71 mmol/L. In this case, early supplementation of KCL and correct diagnosis from anamnesis, physical examination, will give a good result.

Keywords: *Thyrotoxic periodic paralysis; electrolyte; reversible; hypokalemia*

Pendahuluan

Hipokalemia periodik paralisis ditandai dengan kadar kalium yang rendah pada saat serangan, disertai riwayat episode kelemahan sampai kelumpuhan otot skeletal. Hipokalemia dapat terjadi karena adanya faktor pencetus tertentu misalnya mengonsumsi makanan dengan kandungan karbohidrat yang tinggi, kurang istirahat setelah melakukan aktivitas fisik, pemberian obat tertentu dan konsumsi alkohol. Pencetus untuk tiap individu berbeda-beda, dan tidak didapatkan hubungan antara besarnya penurunan kadar kalium (K) serum dengan beratnya paralisis (kelemahan) otot skeletal.^{1,2}

Penderita dapat mengalami serangan hanya sekali tetapi dapat juga mengalami serangan berulang dengan interval waktu serangan yang bervariasi. Hipokalemia periodik paralisis dapat terjadi secara familial atau didapat. Hipokalemia periodik paralisis yang didapat bisa ditemui pada keadaan tirotoksikosis, yang disebut *Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis* (TPP), sedangkan yang familial disebut *Familial Hypokalemic Periodic Paralysis* (FHPP). Tujuan penulisan ini adalah menyampaikan sebuah kasus TPP dan tatalaksana pada keadaan *emergency*. Laporan kasus ini memaparkan pentingnya mengenali gejala dan tanda awal kondisi TPP agar dapat dilakukan penegakan diagnosis dan penatalaksanaan yang lebih cepat dan tepat sehingga komplikasi lebih lanjut serta kekambuhan dapat dicegah.^{1,2,3,4}

Kasus

Seorang laki-laki berinisial KS, usia 20 tahun, suku Bali, Hindu, pelajar, datang ke RSUP Sanglah dengan keluhan utama kelemahan pada kedua kaki yang dirasakan sejak satu hari sebelum masuk rumah sakit. Kelemahan pada kedua kaki dirasakan mendadak saat bangun tidur di pagi hari. Kelemahan dirasakan di bagian pangkal paha sampai ke ujung kaki sehingga pasien tidak dapat berjalan namun masih dapat menggerakkan kakinya. Kelemahan pada kedua kaki ini tanpa disertai keluhan kesemutan, kejang, nyeri kepala, demam dan tidak ada riwayat trauma sebelumnya. Dalam beberapa bulan terakhir pasien juga sering mengeluhkan berdebar-debar, berkeringat banyak, mudah lelah, gugup dan tangannya sering gemetar. Penurunan berat badan dialami, namun tidak diketahui jelas oleh pasien dan nafsu makannya dikatakan meningkat. Dari

Case Report

riwayat penyakit dahulu diketahui bahwa pasien memiliki benjolan di leher sejak 4 tahun yang lalu. Benjolan tersebut tidak dirasakan bertambah besar dan tidak nyeri (Gambar 1). Tidak ada gangguan menelan ataupun suara serak hanya saja terkadang tidurnya mengorok. Pasien mengira benjolan tersebut hanya timbunan lemak sehingga tidak datang berobat. Pasien baru memeriksakan benjolan tersebut 6 hari sebelum masuk rumah sakit di RSUD Wangaya dan 2 hari setelahnya pasien datang ke poli endokrin penyakit dalam RSUP Sanglah untuk mengecek kadar hormon tiroidnya dan didiagnosis sebagai hipertiroid, dan diberi obat PTU 3x100 mg dan propranolol 3x10 mg. Pasien tidak memiliki kelainan jantung, hipertensi maupun riwayat stroke sebelumnya. Pada riwayat penyakit keluarga tidak ada yang menderita benjolan di leher seperti pasien. Di lingkungan tempat tinggal pasien dikatakan tidak ada yang menderita sakit gondok.



Gambar 1 Regio Leher Pasien dengan Nodul di Regio Tiroid Kiri dan Kanan (Gambar Sejin Pasien)

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi nadi 110 kali/menit, kuat, reguler, temperatur axilla 37°C, dan frekuensi pernafasan 20 kali/menit. Pada pemeriksaan mata tidak didapatkan eksoftalmus, tidak ada anemis maupun ikterik pada kedua mata. Pada pemeriksaan status lokalis di regio leher kanan dan kiri didapatkan nodul di regio tiroid kiri dan kanan, diameter ± 2 cm, berbatas tegas, konsistensi kenyal, ikut bergerak saat menelan dan tidak nyeri pada perabaan (Gambar 1). Pada pemeriksaan toraks didapatkan pergerakan paru kanan dan kiri simetris, dari perkusi didapatkan sonor pada kedua lapang paru, suara nafas vesikuler pada kedua lapang paru tanpa adanya suara nafas tambahan seperti *ronkhi* dan *wheezing*. Pemeriksaan jantung didapatkan suara jantung 1 dan

Case Report

2 tunggal, regular, dan tidak terdengar murmur. Pada abdomen tidak ditemukan distensi, bising usus dalam batas normal, hati dan lien tidak teraba membesar. Ekstremitas hangat, didapatkan tremor pada kedua jari tangan dan tidak ada edema. Pemeriksaan motorik ekstremitas atas 555/555 dan ekstremitas bawah 333/333, pemeriksaan sensoris dalam batas normal. Pemeriksaan neurologis, refleks fisiologis ekstremitas bawah menurun: biceps: +2/+2, triceps: +2/+2, patella +1/+1, achilles +1/+1, dan tidak ditemukan adanya refleks patologis. Dari anamnesis dan pemeriksaan fisik didapatkan Indeks Wayne 27, yang diperoleh dari keluhan berdebar-debar, mudah lelah, keringat bertambah banyak, sering gugup, lebih suka udara dingin, berat badan menurun, nafsu makan meningkat, kelenjar tiroid yang teraba, tremor pada kedua jari tangan dan nadi >90 kali per menit. Perhitungan skor berdasarkan Indeks Wayne, seperti tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1 Indeks Wayne ⁵

Gejala	Skor	Tanda	Jika Ada	Jika Tidak
Sesak saat aktivitas	+1	Teraba kelenjar tiroid	+3	-3
Berdebar	+2	Bising Tiroid (<i>Bruits</i>)	+2	-2
Kelelahan	+2	Eksoftalmus	+2	-
Suka udara panas	-5	Kelopak mata tertinggal oleh gerakan bola mata	+1	-
Suka udara dingin	+5	Hiperkinetik	+4	-2
Keringat berlebihan	+3	Tremor Jari	+1	-
Gugup	+2	Tangan Panas	+2	-2
Nafsu makan naik	+3	Tangan Basah	+1	-1
Nafsu makan turun	-3	Fibrilasi Atrial	+4	-
Berat badan naik	-3	Denyut Nadi < 80	-3	
		80-90	0	
		>90	+3	
Berat badan turun	+3			
		Interpretasi pada Pasien	Total Skor (Bold): 27	<i>Toxic Thyroid</i>

Keterangan:

Interpretasi

>19 : toxic

11-19 : equivocal

<11 : euthyroid/not toxic

Hasil pemeriksaan laboratorium pada awal pasien MRS di IGD menunjukkan Hb 13,7 gr/dL, Hct 40,4%, leukosit $6,67 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $182 \times 10^3/\mu\text{L}$. Analisis gas darah PH 7,4,

Case Report

pCO₂ 36 mmHg, PO₂ 103 mmHg, BE 0,3 mmol/L, HCO₃⁻ 24,5 mmol/L. FT₄ 7,77 pmol/L (0,930-1,700), TSHs <0,005 uIU/ml (0,250-5,00), kalium serum 2,14 mmol/L, natrium 143 mmol/L, kalium urine 24 jam: 15,80 mmol/24jam (25-100 mmol/24jam), BUN 8 mg/dl, serum kreatinin 0,52 mg/dl. Pada pemeriksaan *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) tiroid didapatkan hasil *follicular neoplasma*, hasil elektrokardiografi menunjukkan sinus takikardi. Pada pemeriksaan foto toraks tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan ultrasonografi tiroid seperti tergambar pada Gambar 2, pada lobus dekstra terdapat kesan ukuran membesar ringan, dengan intensitas parenkim homogen, tampak nodul dengan ukuran diameter 5 mm x 6 mm x 2,5 mm dengan batas tegas tipe regular, mengesankan gambaran tiroiditis, sedangkan gambaran lobus sinistra menunjukkan ukuran normal, intensitas homogen, serta tidak tampak gambaran nodul.



Gambar 2 Hasil Pemeriksaan *Ultrasonography* Tiroid

Berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan yang dilakukan pasien didiagnosis sebagai hipertiroid hipokalemia periodik paralisis dan diberikan terapi awal drip KCl 50 meq dalam 500 cc RL, diet tinggi kalium, PTU 3x100 mg dan propranolol 3x10 mg. Pada hari kedua masa perawatan kondisi pasien mulai membaik dengan hasil pemeriksaan kalium serum 4,71 mmol/L dan tidak ditemukan lagi kelemahan pada tungkai bawah.

Diskusi

Tirotoksikosis merupakan suatu kondisi klinis yang disebabkan karena aktivitas hormon tiroid yang berlebih di dalam jaringan. Istilah hipertiroid mengacu pada bentuk tirotoksikosis karena peningkatan sintesis dan sekresi hormon tiroid yaitu tiroksin (T₄) dan triiodotironin (T₃)

Case Report

oleh kelenjar tiroid.⁵ Gejala klinis hipertiroid disebabkan karena kelebihan hormon tiroid di sirkulasi, dimana berat ringannya gejala yang ditimbulkan ditentukan oleh lamanya menderita penyakit, kadar hormon tiroid dan usia pasien. Beberapa gejala yang ditimbulkan di antaranya gugup, palpitasi, takikardia, tidak tahan terhadap panas, banyak berkeringat, tremor, penurunan berat badan, perubahan nafsu makan, kelumpuhan yang mendadak, *dyspnea*, gangguan menstruasi, masalah kesuburan, gangguan mental, gangguan tidur (*insomnia*), perubahan pada penglihatan, *exoptalmus*, kelemahan otot, dan pembesaran kelenjar tiroid. Untuk menegakkan diagnosis hipertiroid didapat dari anamnesis keluhan pasien, pemeriksaan fisik yang meliputi tekanan darah, denyut nadi, palpasi dan auskultasi kelenjar tiroid, pemeriksaan neuromuskular, mata dan jantung serta pemeriksaan penunjang diagnostik. Penegakan diagnosis yang pasti adalah dengan pemeriksaan hormon tiroid dalam darah, kadar TSH menurun sementara kadar *fT3* dan *fT4* meningkat atau normal. TSH biasanya dikerjakan pertama kali untuk mengkonfirmasi pasien dengan kecurigaan hipertiroidisme. Antibodi antitiroid (TRAb, antiperoksidase, dan antibodi antithyroglobulin) perlu dievaluasi untuk mendiagnosis kelainan autoimun. Penggunaan Indeks Wayne dapat membantu dalam penegakan diagnosis hipertiroid, terdiri dari 9 gejala dan 10 tanda yang memiliki skor masing-masing.^{5,6}

Pada kasus ini pasien didiagnosis hipertiroid berdasarkan Indeks Wayne diperoleh skor 27 Berdasarkan pemeriksaan laboratorium didapatkan penurunan kadar TSH yakni $<0,005$ (0,250-5,00) dan peningkatan kadar *fT4* yakni 7,77 (0,930-1,700).

Hipokalemia merupakan salah satu gangguan elektrolit yang sering terjadi. Kadar kalium 2,5-3,0 mmol/l dianggap hipokalemia sedang dan kadar $<2,5$ mmol/L dianggap sebagai hipokalemia yang berat. Ada beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan hipokalemia di antaranya asupan kalium yang kurang, pengeluaran kalium yang berlebihan melalui saluran cerna dan ginjal, serta perpindahan kalium dari ekstraseluler ke intrasel. Redistribusi kalium ekstraseluler ke dalam cairan intraseluler dapat terjadi karena obat-obatan (teofilin, chloroquine, insulin), *thyrotoxic periodic paralysis* dan *familial periodic paralysis*. Hipokalemia yang terjadi pada tirotoksikosis disebabkan karena peningkatan sensitivitas katekolamin dan juga secara langsung oleh tiroksin yang memengaruhi aktivitas Na/K-ATPase. Akibat yang dapat ditimbulkan dari hipokalemia di antaranya kelemahan otot, palpitasi, disritmia jantung, poliuria, mual, dan muntah.¹

Pada kasus pasien didiagnosis dengan hipokalemia berat dengan kadar kalium plasma 2,14 mmol/L. Gejala hipokalemia yang didapatkan pada pasien adalah kelemahan otot tungkai bawah, yang dirasakan di bagian pangkal paha sampai ke ujung kedua kaki.

Case Report

Periodik paralisis merupakan sekelompok kelainan otot dengan gambaran klinis berupa kelemahan otot yang bersifat episodik disebabkan oleh berbagai etiologi tanpa disertai adanya kelainan sensoris ataupun penurunan kesadaran. Periodik paralisis dapat dibagi menjadi periodik paralisis primer atau familial dan periodik paralisis sekunder. Periodik paralisis primer merupakan sekelompok kelainan karena mutasi gen yang menyebabkan abnormalitas pada kanal kalsium (Ca), natrium (Na), kalium (K), dan klorida (Cl⁻) pada membran sel otot sehingga dikenal sebagai *channelopathies* atau *membranopathies* yang bersifat autosomal dominan. Periodik paralisis sekunder ditemukan pada beberapa kondisi seperti gagal ginjal kronik, tirotoksikosis, paramyotonia congenital, dan *Andersen's syndrome*. Kadar kalium serum biasanya abnormal pada saat serangan baik pada periodik paralisis primer maupun sekunder, jika kadarnya di bawah normal disebut dengan tipe hipokalemik.⁷

Hipokalemia periodik paralisis terjadi karena adanya redistribusi kalium ekstraseluler ke dalam cairan intraseluler secara akut tanpa defisit kalium tubuh total. Pada *familial hypokalemic periodic paralysis*, kelemahan otot terjadi karena kegagalan otot rangka dalam menjaga *resting potensial* akibat adanya mutasi gen CACNA1A, SCN4A, dan KCNE3, yakni gen yang mengontrol gerbang kanal ion natrium, kalsium, dan kalium. Sebagian besar kalium total tubuh berada di dalam ruang intraseluler yang dipertahankan melalui kerja enzim Na-K ATPase. Kanal ion di membran sel otot berfungsi sebagai pori tempat keluar masuknya ion natrium dan kalium serta menjaganya dalam keadaan seimbang. Mutasi gen yang mengontrol kanal ion akan menyebabkan influks kalium berlebihan ke dalam sel otot rangka dan turunya influks kalsium ke dalam sel otot rangka sehingga sel otot tidak dapat tereksitasi secara elektrik yang mengakibatkan kelemahan sampai paralisis.^{7,8}

Mekanisme patofisiologi bagaimana mutasi gen CACNA1 dan SCN4A dapat menyebabkan paralisis otot tidak sepenuhnya dipahami. Depolarisasi membran otot yang berkelanjutan sebagai respons terhadap kondisi hipokalemia didapatkan pada mutasi kanal kalsium dan sodium. *Voltage-gated calcium channel* terletak pada *T-tubule* dari serat otot rangka memiliki fungsi untuk eksitasi dan kontraksi. Mutasi pada gen *p.Arg528His* menyebabkan pergantian asam amino arginine dengan histidin pada segmen S4. Hal ini berakibat menurunkan densitas dan kecepatan aktivasi kalsium, akhirnya menurunkan *excitability*. *Voltage-gate sodium channel* pada otot rangka memiliki fungsi membangkitkan potensial aksi sebagai respons depolarisasi sehingga akhirnya terjadi kontraksi otot. Mutasi pada gen *p.Arg672His* menyebabkan terjadinya inaktivasi kalsium sehingga terjadi gangguan kontraksi otot. Dasar fisiologis kelemahan *flaccid* pada periodik paralisis adalah *inexcitability* dari membran otot (sarkolema). Tidak terdapat mekanisme tunggal yang mengakibatkan kelainan tersebut.^{7,8}

Case Report

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) adalah suatu kelainan elektrolit yang reversibel yang ditandai dengan kelemahan otot yang bersifat akut dan hipokalemia yang dihubungkan dengan kondisi hipertiroid.³ Insiden TPP lebih sering ditemui pada orang Asia. Sekitar 2% pasien dengan tirotoksikosis di China dan Jepang dilaporkan menderita TPP. Insiden TPP pada populasi di luar Asia sekitar 0,1-0,2%. Tirotoksikosis lebih sering terjadi pada wanita, namun insiden TPP lebih sering dijumpai pada laki-laki, dimana perbandingan antara laki-laki dan perempuan yang menderita kelainan ini sekitar 20:1. Adanya perbedaan sub tipe HLA antigen pada beberapa populasi seperti HLA-DRw8 pada orang Jepang, HLA-A2, Bw22, Aw19, dan B17 pada orang Singapura dan China dan juga B5 dan Bw46 pada populasi orang Hongkong menyebabkan populasi ini lebih rentan menderita TPP. Kejadian TPP yang lebih sering pada laki-laki disebabkan karena kerja hormon androgen pada aktivitas Na/K-ATPase. *Thyrotoxic periodic paralysis* lebih sering terjadi pada musim panas dan musim gugur.^{3,4}

Episode awal TPP biasanya terjadi pada usia 20 sampai 40 tahun, berbeda dengan *Familial Periodic Paralysis* (FPP) yang terjadi pada usia lebih muda yakni kurang dari 20 tahun.⁹ Secara klinis, serangan TPP tidak dapat dibedakan dari FPP (tabel 2). Gejala prodromal meliputi nyeri otot, kram, dan kekakuan pada otot. Kelemahan biasanya dimulai pada otot bagian proksimal dari ekstremitas bawah yang dapat berlanjut menjadi *flaccid quadriplegia*. Paralisis biasanya bersifat simetris namun dapat juga asimetris. Otot mata dan otot pernafasan biasanya tidak ikut dipengaruhi, begitu juga dengan fungsi mental dan sensoris tidak terpengaruh. Serum kalium akan turun selama serangan tapi tidak selalu di bawah nilai normal. Sebagian besar serangan terjadi di pagi hari atau malam hari, makanan yang tinggi karbohidrat dan olahraga berat dapat menjadi faktor pencetus TPP. Penyakit ini tidak terjadi selama berolahraga melainkan pada saat beristirahat setelah olahraga. Faktor pencetus yang lain di antaranya trauma, paparan dingin, infeksi, menstruasi, dan stres emosional.^{3,4,9,10}

Gejala klinis hipertiroid seperti penurunan berat badan, tidak tahan terhadap panas, palpitasi, peningkatan nafsu makan dan banyak berkeringat mungkin tidak terlihat jelas. Dilaporkan, hampir setengah pasien dengan TPP tidak menunjukkan gejala hipertiroid selama serangan. Pemulihan serangan terjadi secara spontan dalam beberapa jam sampai 2 hari bahkan tanpa pemberian suplementasi KCl, namun komplikasi seperti aritmia jantung dan gagal nafas dapat mengancam jiwa. Kelemahan otot dan kelelahan yang sering dihubungkan dengan hipertiroid (*thyrotoxic myopathy*) dapat menjadi diagnosis banding TPP, namun TPP memiliki gambaran klinis yang khas yakni pasien laki-laki pada usia 20 tahunan. Serangannya ditandai dengan hipokalemia dan penurunan refleks tendon dalam. Di antara periode serangan, pasien

Case Report

dengan TPP tidak memiliki gejala neuromuskuler dan tidak ada kelemahan otot yang persisten ataupun atrofi seperti yang terjadi pada *thyrotoxic myopathy*.^{3,4}

Tabel 2 Perbedaan antara TPP dan FPP⁴

	TPP	FPP
1. Umur (tahun)	20-40 tahun	<20 tahun
2. Jenis kelamin	>> laki-laki	Laki-laki, perempuan
3. <i>Heredity</i>	<i>Sporadic</i>	<i>Autosomal dominant</i>
4. Etnis	Asia, Amerika, India/ Hispanik, Kaukasia	Kaukasia, Asia
5. Riwayat keluarga	Riwayat tirotoksikosis	Riwayat hipokalemia paralisis
6. Gambaran klinis hipertiroid	Ada	Tidak ada
7. Predisposisi genetik	Berhubungan dengan SNPs dari Cav 1.1	Mutasi dari Cav1.1, Nav 1.4

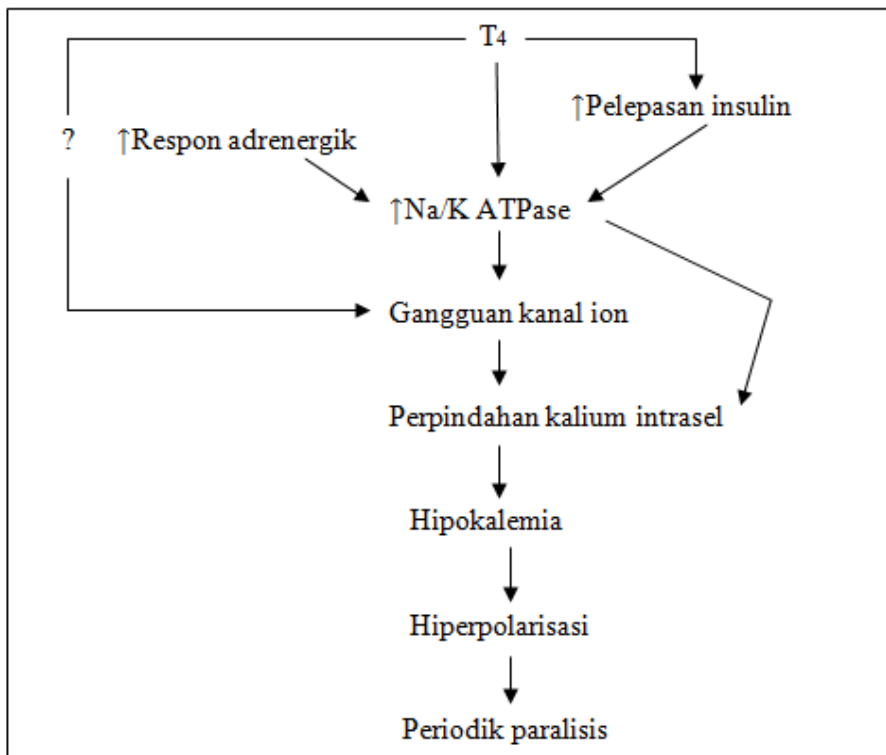
Keterangan: TPP (*Thyrotoxicosis Periodic Paralysis*), FPP (*Familial Periodic Paralysis*)

Beberapa gambaran klinis yang muncul pada TPP diantaranya: terjadi pada laki-laki dewasa muda, *sporadic*, akut onset, berulang dan resolusi atau pemulihannya lengkap, lebih sering mengenai ekstremitas, serta diperberat oleh makanan tinggi karbohidrat, diet tinggi garam dan alkohol, adanya riwayat keluarga dengan hipertiroid, hipokalemia, adanya gangguan klinis hipertiroid, ekskresi kalium dan fosfat yang rendah, serta *low-amplitude compound muscle action potential* pada elektromiografi, dan nilai keseimbangan asam-basa masih berada pada nilai normal.

Pada kasus, pasien seorang laki-laki berusia 20 tahun dan termasuk dalam populasi Asia. Pasien mengalami gejala klinis berupa kelemahan pada kedua kaki yang dialami secara mendadak pada pagi hari saat bangun tidur. Kelemahan dirasakan di pangkal paha sampai ke ujung kaki sehingga pasien tidak dapat berjalan. Kelemahan pada kaki tanpa disertai keluhan kesemutan. Pada pemaparan kasus memenuhi kriteria hipertiroid hipokalemia periodik paralisis dari berbagai aspek mulai anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang.

Patogenesis TPP pada kasus ini masih belum jelas. Mekanisme terjadinya kelemahan otot pada TPP secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3. Hipokalemia diakibatkan oleh perpindahan kalium dari ekstrasel ke intrasel terutama ke dalam sel otot secara cepat dan masif. Hal ini dipercaya berhubungan dengan peningkatan aktivitas pompa Na/K-ATPase. Ketika kondisi hipertiroid dapat dikontrol maka aktivitas Na/K-ATPase juga akan kembali ke level normal.^{3,4}

Case Report



Gambar 3 Mekanisme Terjadinya Kelemahan Otot pada TPP ⁴

Keterangan: T4 (Tiroksin), Na/K ATPase (*Natrium Kalium Adenosine Tri Posphat-ase*), TPP (*Thyrotoxicosis Periodic Paralysis*).
Gambar menunjukkan sebuah proses dari hulu ke hilir diawali dari dihasilkan T4 yang memicu proses pergerakan kalium intraseluler sehingga menyebabkan hipokalemia dan menimbulkan gejala klinis

Aktivitas pompa Na/K-ATPase pada sel-sel otot meningkat pada pasien dengan hipertiroid yang disertai periodik paralisis. Hipertiroidisme mengakibatkan kondisi hiperadrenergik. Stimulasi β adrenergik pada sel otot secara langsung menginduksi uptake kalium dengan meningkatkan siklus adenosin monofosfat intrasel dan selanjutnya terjadi aktivasi pompa Na/K-ATPase. Selain itu, hormon tiroid sendiri secara langsung menstimulasi Na/K-ATPase dan meningkatkan jumlah dan sensitivitas β -reseptor, yang selanjutnya akan meningkatkan uptake kalium yang dimediasi oleh peningkatan katekolamin. Kondisi hiperinsulinemia pada pasien TPP secara tidak langsung menstimulasi pompa Na-K ATPase dan berperan pada patogenesis hipokalemia. Peningkatan konsentrasi insulin di plasma berhubungan dengan konsumsi karbohidrat yang tinggi dan stimulasi simpatetik yang mengakibatkan pelepasan insulin dari sel beta pankreas karena aktivitas hiperadrenergik pada TPP. ^{3,4,11,12,13}

Hormon tiroid dapat meningkatkan aktivitas Na/K-ATPase pada otot skeletal, hati, dan ginjal sehingga menginduksi kalium masuk ke intraseluler. Di antara beberapa subunit Na/K-ATPase, subunit $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, dan $\beta 4$ diekspresikan pada otot skeletal. *Thyroid hormone-*

Case Report

responsive element (TREs) terdapat pada regio *upstream* dari kelima gen tersebut dan hormon tiroid telah terbukti meningkatkan aktivitas Na/K-ATPase. Aktivitas Na/K-ATPase di otot skeletal selain distimulasi langsung dari hormon tiroid, dapat juga dipicu oleh katekolamin. Peningkatan respons β adrenergik pada tirotoksikosis selanjutnya akan meningkatkan aktivitas Na/K-ATPase dan hal ini dapat menjelaskan mengapa penggunaan *nonselective β adrenergic blockers* dapat mencegah paralisis. Pasien dengan TPP juga memiliki respons insulin yang berlebihan dibandingkan dengan pasien tirotoksikosis tanpa TPP. Insulin juga dapat menstimulasi aktivitas Na/K-ATPase sehingga meningkatkan perpindahan kalium ke dalam sel. Respons hiperinsulinemia dapat menjelaskan hubungan antara kejadian TPP dengan diet tinggi karbohidrat dan konsumsi makanan yang manis. Kegiatan berolahraga akan menyebabkan pelepasan kalium dari otot skeletal, sementara saat istirahat mengakibatkan kalium masuk ke dalam sel. Hal ini mengakibatkan serangan paralisis terjadi saat sedang beristirahat setelah berolahraga.^{2,3,9,11}

Dua studi terbaru melaporkan mutasi pada gen yang mengkode Kir2.6 berhubungan dengan kejadian TPP dan menjadi faktor predisposisi untuk terjadinya serangan paralisis. Berdasarkan laporan Ryan *et al.*, prevalensi mutasi Kir 2.6 meningkat menjadi 33% pada ras *Caucasian* dan *Brazilian*. Hormon tiroid dapat meningkatkan regulasi transkripsi Kir 2.6 melalui *thyroid hormone responsive element* pada regio promotor dari *channel* gen.¹⁶ Pada laporan yang lain, Chang *et al.*, menyatakan adanya *loss of function mutation* pada Kir2.6 *Channel* pada pasien TPP.¹⁷ Hilangnya fungsi Kir 2.6 bersama dengan meningkatnya aktivitas Na/K-ATPase dapat mengakibatkan hipokalemia.^{11,14}

Selama periode paralisis dan hipokalemia, diperlukan suplementasi segera dengan *potassium chloride* (KCl) untuk mencegah aritmia jantung dan henti nafas. KCl dapat diberikan secara intravena atau per oral. Dosis KCl yang diperlukan bervariasi antara 40 dan 200 mmol. Waktu pemulihan dari serangan paralisis lebih cepat saat diberikan infus KCl dibandingkan jika hanya diberikan infus salin.⁴ Hati-hati dengan pemberian kalium yang berlebihan karena dapat mengakibatkan *rebound hyperkalemia* selama pemulihan paralisis ketika kalium berpindah ke ruang intravaskuler. Berdasarkan studi retrospektif dilaporkan kejadian *rebound hyperkalemia* (kalium >5.0 mEq/L) terjadi pada sekitar 40% pasien dengan TPP, terutama jika diberikan KCl lebih dari 90 mEq dalam 24 jam.⁹ Korelasi positif didapatkan antara dosis KCl yang diberikan dengan derajat *rebound hyperkalemia*. Sebagian besar pasien yang diberikan dosis 50 Meq atau kurang, jarang yang mengalami hiperkalemia.^{3,15}

Pemberian propranolol, *nonspecific β adrenergic blocker* baik secara oral maupun intravena dapat menjadi alternatif terapi untuk memulihkan gejala paralisis tanpa menimbulkan *rebound hyperkalemia*. Pemberian propranolol secara intravena dapat dengan cepat memulihkan

Case Report

gejala paralisis pada pasien TPP yang tidak berespons dengan terapi potasium. Propranolol oral dosis tinggi (3-4 mg/KgBB) dapat dengan cepat menghilangkan gejala paralisis. Propranolol juga efektif untuk mencegah serangan paralisis yang berulang dan mencegah serangan paralisis yang disebabkan karena makanan tinggi karbohidrat dengan jalan menghambat aktivitas Na/K-ATPase.^{3,4}

Terapi definitif pada TPP meliputi mengontrol kondisi hipertiroid, mencegah serangan berulang dan menghindari faktor pencetus. Terapi definitif pada kondisi hipertiroid meliputi penggunaan obat anti tiroid, pembedahan *thyroidectomy*, dan terapi *radioiodine*. Penggunaan *nonselective β blocker* sangat penting pada terapi awal obat anti tiroid atau setelah terapi dengan *radioactive iodine* pada saat belum tercapai kondisi yang eutiroid. Propranolol telah lama dikenal efektif untuk mencegah serangan berulang TPP dengan menekan aktivitas Na/K-ATPase. Pasien juga harus menghindari faktor pencetus seperti asupan karbohidrat yang tinggi, diet yang banyak mengandung garam, dan mengonsumsi alkohol. Penggunaan suplemen kalium secara teratur sebagai profilaksis dari serangan paralisis saat pasien memiliki kadar serum kalium yang normal dianggap tidak efektif.^{3,4,9}

Pada kasus ini terapi yang diberikan pada pasien adalah koreksi cepat *potassium chloride* 50 Meq dalam 500cc infus RL habis dalam waktu 30 menit, untuk mengatasi kondisi hipokalemia dengan pengawasan kadar kalium selama koreksi dengan melakukan pemeriksaan setelah koreksi dengan diharapkan kenaikan kadar kalium 0,25-0,5 meq/L dalam 1-2 jam pertama.^{14,15} Terapi lain yang diberikan adalah PTU 100 mg per oral diberikan setiap 8 jam sebagai terapi hipertiroid dan propranolol 10 mg per oral setiap 8 jam untuk menghambat perpindahan kalium ke intrasel dan mencegah terjadinya serangan berulang. Pada hari kedua perawatan kondisi pasien sudah mulai membaik dimana gejala paralisis sudah tidak ditemukan lagi dan pasien sudah dapat menggerakkan kedua kakinya. Berdasarkan pemeriksaan laboratorium kadar kalium plasma juga sudah menjadi normal yakni 4,71 mmol/L. Pemantauan kalium yang awalnya rutin setiap 8 jam kemudian menjadi setiap 24 jam sampai didapatkan kadar kalium stabil dalam 7 hari perawatan, sehingga akhirnya pasien dapat dipulangkan.

Simpulan

Telah dilaporkan suatu kasus seorang laki-laki, usia 20 tahun, suku Bali dengan diagnosis hipertiroid hipokalemia periodik paralisis. Dari hasil pemeriksaan didapatkan kondisi hipertiroid dengan Indeks Wayne 27, kadar FT4 meningkat, TSH yang rendah dan penurunan kalium serum. Pasien datang dengan keluhan lemah pada kedua kaki sehingga tidak bisa berjalan. Setelah pasien

Case Report

mendapat perawatan dan terapi dengan koreksi cepat *potassium chloride* 50 Meq dalam 500cc infus RL yang habis dalam waktu 30 menit propranolol 10mg per 8 jam intra oral, dan PTU 100 mg per 8 jam per oral, dalam perkembangannya kondisi pasien membaik.

Thyrotoxic periodic paralysis merupakan suatu kondisi kelemahan otot yang bersifat akut ditandai dengan hipokalemia dan kondisi hipertiroid. Penegakan diagnosis yang tepat dari anamnesis, pemeriksaan penunjang akan memberikan hasil yang baik. Penanganan yang cepat dan tepat sangat penting untuk memulihkan kondisi paralisis dan mencegah komplikasi lebih lanjut serta mencegah terjadinya kekambuhan.

Daftar Pustaka

1. Unwin RJ, Friedrich, CL, David GS. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:75-84.
2. Nugraha, IBA. a patient with suspicion familial periodic paralysis hypocalcemia. *IJMRCR*. 2020; 4(12):122-5.
3. Frappaolo A, Vadnais M. Familial hypokalemic periodic paralysis in pregnancy: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(8):1608-12.
4. Fontan FC, Saez OM, Yague MD, Yerovi E, Liano F. An unexpected cause of severe hypokalemia. *Case Rep Nephrol*. 2015; 2015:957583.
5. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17(3):456-520.
6. Siregar P. Gangguan keseimbangan air dan elektrolit. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata MK, Setiyohadi B, Syam AF, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*, ed VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal 2241-57.
7. Kim H, Hwang H, Cheong HI, Park HW. Hypokalemic periodic paralysis; two different genes responsible for similar clinical manifestations. *Korean J Pediatr*. 2011;54(11):473-6. doi:10.3345/kjp.2011.54.11.473.
8. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, Johnson NE, Kissel JT, Sansone VA, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 2018. 57 (4):522-30.
9. Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(6):985-8. doi: 10.1681/ASN.2012010046. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22460532; PMCID: PMC3358768.
10. Lulsegged A, Christina W, Michela R. Thyrotoxic periodic paralysis: case report and up to date review of literature. *Case Rep in Endocr*. 2011;10: 155-9.
11. Catalano C, Caridi G, Postorino MC. Hypokalemia with paralysis: don't forget the thyroid. *BMJ Case Report*. 2011;10:1136-9.
12. Rajesh R, Bhagat T, Tek CY, Vijay PY. Hypokalemic periodic paralysis: a rare presenting manifestation of conn's syndrome. *J Endocrinol Metab*. 2015; 5(1-2):196-8.
13. Winarto ANS, Tooy CK. Paralisis periodik hipokalemik diduga familial yang dipicu vomitus. *CDK*. 2018; 45(2): 1-5.
14. Nurettin OD, Nazire A, Elif Y, Ali I, Ugur D. Weakness in the emergency medicine department: hypokalemic periodic paralysis induced by strenuous physical activity. *Emerg Med Assoc Turkey*. 2015;15(2):93-5.
15. Chalissery AJ, Munteanu T, Langan Y, Brett F, Redmond J. Diverse phenotype of hypokalaemic periodic paralysis within a family. *Pract Neurol*. 2018;18 (1):60-5.
16. Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AW, et al. Mutations in potassium channel kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*. 2010; 140(1): 88-98.
17. Chang CC, Cheng CJ, Sung CC, Chiueh TS, Lee CH, Chau T, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(5): 529-36.