

ΜΥΞΟΙΔΗΜΑΤΙΚΟ ΚΩΜΑ

Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου¹, Παναγιώτης Αθανασίου²

¹Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

²Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μυξοιδηματικό κώμα είναι μια μορφή βαρέος υποθυρεοειδισμού που οδηγεί σε διαταραχή της συνείδησης, υποθερμία και άλλα συμπτώματα. Συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα. Σήμερα, είναι σπάνια μορφή υποθυρεοειδισμού λόγω πρωιμότερης διάγνωσης. Τα κύρια διαγνωστικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στο μυξοιδηματικό κώμα είναι η διαταραχή της συνείδησης, η διαταραχή της θερμορρύθμισης και ένα εκλυτικό συμβάν. Η αποτελεσματική αντιμετώπισή του εξαρτάται από την έγκαιρη αναγνώρισή του και την ταχεία εφαρμογή των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων. Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών, υποστηρικτικών μέτρων και κατάλληλης αντιμετώπισης των συνυπαρχόντων προβλημάτων, όπως η λοίμωξη. Χορηγείται θυροξίνη ενδοφλέβια και τριωδοθυρονίνη μέχρι την κλινική βελτίωση του ασθενούς ακολουθούμενη από χορήγηση θυροξίνης. Μέχρι τον αποκλεισμό τυχόν συνυπάρχουσας επινεφριδιακής ανεπάρκειας, χορηγούνται γλυκοκορτικοειδή. Τα υποστηρικτικά μέτρα είναι εξαιρετικά σημαντικά στην αντιμετώπιση του μυξοιδηματικού κώματος και συμπεριλαμβάνουν την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, το μηχανικό αερισμό αν είναι αναγκαίος, την προσεκτική χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών, ηλεκτρολυτών και γλυκόζης, τη διόρθωση της υποθερμίας και την αντιμετώπιση τυχόν συνυπάρχουσας λοίμωξης.

Λέξεις ευρετηρίου: μυξοιδηματικό κώμα, υποθυρεοειδισμός, θυροξίνη, λοίμωξη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μυξοιδηματικό κώμα ορίζεται σαν βαρύς υποθυρεοειδισμός που οδηγεί σε διαταραχή της συνείδησης, υποθερμία και άλλα συμπτώματα. Είναι μια επείγουσα κατάσταση με υψηλή θνητότητα. Ευτυχώς, σήμερα είναι μια σπάνια μορφή του υποθυρεοειδισμού, πιθανώς λόγω του ότι υπάρχουν οι δυνατότητες για πρωιμότερη διάγνωση. Ο όρος μυξοιδηματικό κώμα περιγράφει μια σπάνια και απειλητική για τη ζωή κατάσταση που σχετίζεται με από μακρού μη θεραπευόμενο υποθυρεοειδισμό.

Το μυξοιδηματικό κώμα μπορεί να παρατηρηθεί σαν

κατάληξη βαρέος μακροχρόνιου υποθυρεοειδισμού ή μπορεί να εκλυθεί από ένα οξύ συμβάν, όπως λοίμωξη, έμφραγμα μυοκαρδίου, έκθεση στο ψύχος ή χορήγηση υπνωτικών φαρμάκων, ιδιαίτερα ναρκωτικών.^{1,2} Η κύρια αιτία της διαταραχής σχετίζεται με την έλλειψη ικανότητας του υποθυρεοειδικού ασθενούς να προσαρμοστεί αποτελεσματικά στις λειτουργικές ή πραγματικές απώλειες σε όγκο αίματος ή σε διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφανίζουν μυξοιδηματικό κώμα είναι αυτά των ασθενών που εμφανίζουν υποθυρεοειδισμό. Οι ηλικιωμένες γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα. Το μυξοιδηματικό κώμα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των συνήθων αιτιών του υποθυρεοειδισμού και ειδικά της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, λόγω της χρόνιας και ήπιας πορείας της νόσου. Μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς με δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό και υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων σε υποθυρεοειδισμό που οφείλεται σε χορήγηση λιθίου και αμιωδαρόνης.^{3,4,5}

Είναι σημαντική η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία του μυξοιδηματικού κώματος.⁶ Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνει με βάση την κλινική εικόνα και δεν θα πρέπει να αναμένονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Σημαντικά χαρακτηριστικά που θα οδηγήσουν στη διάγνωση του μυξοιδηματικού κώματος σε ασθενή με διαταραχή της συνείδησης είναι η παρουσία ουλής θυρεοειδεκτομής, ιστορικό λήψης θεραπευτικού ¹³¹I ή υποθυρεοειδισμού. Ιστορικό που θα ληφθεί από μέλη της οικογένειας μπορεί να αποκαλύψει προηγούμενα συμπτώματα θυρεοειδικής δυσλειτουργίας.

ΑΝΤΙΠΡΟΠΟΥΜΕΝΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Η κατανάλωση του οξυγόνου και η παραγωγή της θερμότητας του σώματος προοδευτικά ελαττώνονται στον υποθυρεοειδισμό. Το νευρικό και το αγγειακό σύστημα προσαρμόζονται και περιορίζουν τη ροή του αίματος στην επιφάνεια του δέρματος και κατευθύνουν το αίμα κεντρικά για να διατηρηθεί φυσιολογική η θερμοκρασία του σώ-

ματος. Η προσαρμογή αυτή είναι σημαντικά δυσκολότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς στους οποίους η κατανάλωση του οξυγόνου και η παραγωγή θερμότητας ελαττώνονται ανεξάρτητα από την κατάσταση του θυρεοειδούς. Η παρατήρηση αυτή εξηγεί εν μέρει γιατί το μυξοιδηματικό κώμα είναι πιο συχνό στους ηλικιωμένους. Ο αντιρροπούμενος υποθυρεοειδικός ασθενής διατηρεί φυσιολογική την κεντρική θερμοκρασία του σώματος με χρόνια περιφερική αγγειοσύσπαση. Η προσαρμοστική αυτή αγγειοσυστολή στον υποθυρεοειδισμό εκδηλώνεται κλινικά με ψυχρό και ωχρο δέρμα και σε πιο προχωρημένα στάδια με ήπια ή μέτρια διαστολική υπέρταση.

Ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί επίσης απευθείας επίδραση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Προκαλεί ελάττωση του αριθμού των β-υποδοχέων, ελάττωση της πρωτεΐνης G και αύξηση της δραστηριότητας της φωσφοδιεστεράσης. Έτσι ελαττώνεται η έκφραση των β-αδρενεργικών επιδράσεων. Σε αντίθεση με την ελαττωμένη απόκριση στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, η α-αδρενεργική δραστηριότητα παραμένει φυσιολογική. Η ελαττωμένη αυτή αδρενεργική δραστηριότητα ελαττώνει τη θερμογενετική απόκριση στην αδρεναλίνη και ελαττώνει περαιτέρω την ικανότητα του υποθυρεοειδικού ασθενούς να διατηρήσει φυσιολογική την κεντρική θερμοκρασία του σώματος όταν παρατηρείται απώλεια θερμότητας.

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΥΠΟΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟ

Πολλά συστήματα οργάνων και μεταβολικές οδοί διαταράσσονται από τη χρόνια ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών. Η ανεπάρκεια αυτή διαταράσσει τη βιοχημεία του μυοκαρδίου και επηρεάζει τη συσταλτικότητά του. Ακόμα, προκαλεί χαρακτηριστικές μεταβολές της αγωγιμότητας, όπως φλεβοκομβική βραδυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος QT και χαμηλά δυναμικά με επιπέδωση ή και αναστροφή των κυμάτων T. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μεγαλοκαρδία που οφείλεται σε περικαρδιακή συλλογή. Η μυξοιδηματική περικαρδιακή συλλογή μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση του μυξοιδήματος. Ο υποθυρεοειδισμός επίσης ελαττώνει την αναπνευστική απάντηση στην υπερκαπνία. Στον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται ελάττωση της κάθαρσης του ελευθέρου ύδατος και υπονατρίαμια.

Ο υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από ήπια ορθοκυτταρική αναιμία. Μπορεί ακόμη να παρατηρηθεί ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος ή κακοήθης αναιμία. Οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς είναι επίσης επιρρεπείς στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας λόγω ελάττωσης της κάθαρσης της ινσουλίνης και ελαττωμένης γλυκονογένεσης.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η λειτουργία όλων των συστημάτων και η δραστηριότητα πολλών μεταβολικών οδών επιβραδύνεται στο βαρύ υποθυρεοειδισμό. Τα χαρακτηριστικά του μυξοιδηματικού κώματος είναι διαταραχή της συνείδησης και υποθερμία, αλλά παρατηρείται και υπόταση, βραδυκαρδία, υπονατρίαμια, υπογλυκαιμία και υποαερισμός σε πολλές περιπτώσεις. Η πιθανότητα μιας λοίμωξης ή άλλης οξείας νόσου θα πρέπει να εκτιμάται. Είναι σημαντικό να κατανοεί κανείς ότι ο ασθενής μπορεί να μην έχει εμπύρετο αντίδραση σε λοίμωξη.

Η υποθερμία είναι κύρια εκδήλωση σε πολλούς ασθενείς με μυξοιδηματικό κώμα. Οφείλεται σε ελάττωση της θερμογένεσης που συνοδεύει την ελάττωση του μεταβολισμού. Η χαμηλή θερμοκρασία του σώματος μπορεί να μην αναγνωρίζεται αρχικά, καθώς πολλά αυτόματα θερμομέτρα δεν καταγράφουν τις πραγματικά χαμηλές θερμοκρασίες του σώματος. Εάν παρατηρηθεί χαμηλή θερμοκρασία, η θερμομέτρηση θα πρέπει να επαναληφθεί. Ο βαθμός της υποθερμίας σχετίζεται αντίστροφα με τη θνητότητα στο βαρύ υποθυρεοειδισμό. Όσο χαμηλότερη είναι η θερμοκρασία, τόσο πιθανότερο είναι να καταλήξει ο ασθενής.

Η υπονατρίαμια παρατηρείται σε περίπου 50% των ασθενών με μυξοιδηματικό κώμα. Μπορεί να είναι βαριά και μπορεί να συμβάλλει στη διαταραχή της συνείδησης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, οι ασθενείς έχουν ελάττωση της απέκκρισης του ελευθέρου ύδατος λόγω απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης ή λόγω διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας.⁷ Η χαμηλή συγκέντρωση του νατρίου αναστρέφεται με τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού.

Ο υποαερισμός με αναπνευστική οξέωση είναι αποτέλεσμα κυρίως της ελάττωσης της λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου με ελάττωση της απάντησης στην υποξία και την υπερκαπνία.⁸ Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν είναι η αδυναμία των αναπνευστικών μυών, η μηχανική απόφραξη από μεγάλη γλώσσα και η άπνοια του ύπνου. Ο βαθμός του υποαερισμού και της υπερκαπνίας δεν είναι κλινικά σημαντικοί.

Η υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλείται από τον υποθυρεοειδισμό μόνο ή πιο συχνά από συνυπάρχουσα επινεφριδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να οφείλεται σε αυτοάνοση επινεφριδιακή νόσο ή υποθαλαμική-υποφυσιακή νόσο. Στην εμφάνιση της υπογλυκαιμίας μπορεί να συμβάλλουν η ελαττωμένη γλυκονογένεση, αλλά και η κακή θρέψη και συνυπάρχουσα λοίμωξη.

Ο μακροχρόνιος υποθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε διαστολική υπέρταση που οφείλεται σε αυξημένη συστηματική αγγειακή αντίσταση^{9,10} και σε ελάττωση του

όγκου παλμού.^{11,12} Ωστόσο, το μυξοιδηματικό κώμα συσχετίζεται με βραδυκαρδία, ελαττωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, ελαττωμένη καρδιακή παροχή και σε μερικές περιπτώσεις υπόταση.¹³

Μπορεί να παρατηρείται περικαρδιακό υγρό. Οι κλινικές εκδηλώσεις συμπεριλαμβάνουν βυθιότητα των καρδιακών ήχων, χαμηλά δυναμικά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και μεγέθυνση της καρδιάς στην ακτινογραφία θώρακος. Η λειτουργία των κοιλιών σπάνια επηρεάζεται. Όλες οι καρδιακές διαταραχές αναστρέφονται με τη θεραπεία με θυροειδικές ορμόνες.¹⁴

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του μυξοιδηματικού κώματος βασίζεται αρχικά στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τον αποκλεισμό άλλων αιτίων κώματος. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει χωρίς την αναμονή της εργαστηριακής επιβεβαίωσης του υποθυροειδισμού. Πριν τη χορήγηση θυροειδικών ορμονών, θα πρέπει να λαμβάνεται αίμα για τη μέτρηση της θυροειδοτρόπου ορμόνης, της ελεύθερης θυροξίνης (T₄) και της κορτιζόλης λόγω της πιθανότητας επινεφριδιακής ανεπάρκειας ή υποϋποφυσισμού.

Οι περισσότεροι ασθενείς με μυξοιδηματικό κώμα έχουν πρωτοπαθή υποθυροειδισμό με υψηλή θυροειδοτρόπο ορμόνη και χαμηλή ελεύθερη T₄. Φυσιολογική ή χαμηλή θυροειδοτρόπος ορμόνη σε ασθενή με χαμηλή ελεύθερη T₄ δείχνει ότι ο υποθυροειδισμός είναι δευτεροπαθής και οφείλεται σε υποθαλαμική ή υποφυσιακή δυσλειτουργία.

Η διαταραχή της συνείδησης, η διαταραχή της θερμογένεσης και ένα γεγονός που επάγει την εμφάνιση του μυξοιδηματικού κώματος είναι τα χαρακτηριστικά του, όπως επίσης και η μεγάλη ηλικία του ασθενούς.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το μυξοιδηματικό κώμα είναι μια επείγουσα κατάσταση στην ενδοκρινολογία και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά. Η θνητότητα παραμένει υψηλή και είναι 30-40%.¹⁵ Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και αυτοί που έχουν καρδιακές επιπλοκές είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο.¹⁶ Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση θυροειδικών ορμονών, στην εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων και της κατάλληλης αντιμετώπισης συνυπαρχόντων προβλημάτων, όπως είναι η λοίμωξη.

Μέχρι να αποκλεισθεί η πιθανότητα συνυπαρχουσας επινεφριδιακής ανεπάρκειας, ο ασθενής θα πρέπει να θεραπεύεται με γλυκοκορτικοειδή σε δόσεις stress (υδροκορτιζόνη ενδοφλέβια σε δόση 100 mg / 8 ώρες).

Θυροειδικές ορμόνες. Η καταλληλότερη μέθοδος χορήγησης των θυροειδικών ορμονών σε ασθενείς με μυξοιδηματικό κώμα είναι αντιφατική, λόγω της σπανιότητας της κατάστασης η οποία δεν επιτρέπει τη διενέργεια κλινικών μελετών για τη σύγκριση των διαφόρων μεθόδων θεραπείας. Η απότομη αύξηση των επιπέδων των θυροειδικών ορμονών στο αίμα ενέχει κίνδυνο πρόκλησης εμφράγματος του μυοκαρδίου ή κολπικών αρρυθμιών, αλλά ο κίνδυνος αυτός είναι αποδεκτός λόγω της υψηλής θνητότητας του μυξοιδηματικού κώματος.

Δεν υπάρχει συμφωνία, όσο αφορά το καλύτερο σχήμα χορήγησης τους, αλλά και οι πολύ υψηλές και οι πολύ χαμηλές δόσεις φαίνεται ότι είναι λιγότερο αποτελεσματικές από τις μέσες δόσεις.

Μερικοί ειδικοί πιστεύουν ότι θα πρέπει να χορηγείται τριιωδοθυρονίνη (T₃) λόγω της μεγαλύτερης βιολογικής δραστηριότητας και λόγω του ότι η έναρξη της δράσης της είναι ταχύτερη από αυτή της T₄. Ακόμη, η μετατροπή της T₄ σε T₃ είναι ελαττωμένη λόγω υποθυροειδισμού και άλλης τυχόν συνυπαρχουσας μη θυροειδικής νόσου. Η χορήγηση της κατάλληλης δόσης είναι σημαντική. Υψηλές συγκεντρώσεις T₄ του ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχουν συσχετισθεί με θνητότητα.

Άλλοι προτιμούν να χορηγούν T₄. Η T₄ χορηγείται ενδοφλέβια επειδή η γαστρεντερική απορρόφηση μπορεί να είναι ελαττωμένη¹⁷. Η πρώτη δόση πρέπει να είναι μεγάλη, 200-400 μg. Η ακριβής δόση εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία του ασθενούς και από την πιθανότητα επιπλοκών, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αρρυθμίας. Έτσι, η δόση θα πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με μικρότερο σωματικό βάρος και μεγαλύτερη ηλικία και σε αυτούς που είναι σε κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών. Κατόπιν χορηγούνται ημερήσιες δόσεις 50-100 μg / ημέρα κατ' αρχήν ενδοφλεβίως και, μόλις αυτό καταστεί δυνατό, από του στόματος.

Άλλοι ειδικοί προτιμούν να δίδουν αμφοτέρως τις θυροειδικές ορμόνες, T₃ και T₄. Η T₄ χορηγείται σε αρχική δόση 200-300 μg και κατόπιν 50 μg ημερησίως. Η T₃ χορηγείται ταυτόχρονα σε δόση 5-20 μg και ακολουθείται από δόση 2.5-10 μg/ 8 ώρες, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και τους συνυπαρχόντες παράγοντες καρδιακού κινδύνου. Η T₃ συνεχίζεται μέχρι την κλινική βελτίωση και σταθεροποίηση του ασθενούς.

Υποστηρικτικά μέτρα. Τα υποστηρικτικά μέτρα είναι εξαιρετικά σημαντικά στην αντιμετώπιση ασθενών με μυξοιδηματικό κώμα. Τις πρώτες ημέρες μπορεί να κάνουν τη διαφορά ανάμεσα στο θάνατο και τη ζωή. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, μηχανικό αερισμό, εάν αυτό χρειάζεται, προσεκτική

χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, ηλεκτρολυτών και γλυκόζης, διόρθωση της υποθερμίας και αντιμετώπιση υποκείμενης λοίμωξης. Τα αραιά διαλύματα θα πρέπει να αποφεύγονται σε υπονατρίαμικούς ασθενείς για την πρόληψη της περαιτέρω αραιώσης του νατρίου του πλάσματος. Η υπόταση, εάν υπάρχει και δεν οφείλεται σε έλλειμμα υγρών, θα διορθωθεί με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών σε περίοδο ωρών ή ημερών. Η σοβαρή υπόταση που δεν απαντά στη χορήγηση υγρών πρέπει να αντιμετωπίζεται με αγγειοσπαστικό φάρμακο μέχρις ότου η T₄ αρχίσει να δρα. Η παθητική επαναθέρμανση με θερμαινόμενη κουβέρτα προτιμάται για τη διόρθωση της υποθερμίας. Η ενεργητική επαναθέρμανση ενέχει τον κίνδυνο της αγγειοδιαστολής και της επιδείνωσης της υπότασης. Όπως σε κάθε κωματώδη ασθενή, η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών θα πρέπει να εξετάζεται μέχρις ότου οι κατάλληλες καλλιέργειες αποβούν αρνητικές.

ABSTRACT

Myxedema coma

Ifigenia Kostoglou-Athanassiou¹, Panagiotis Athanassiou²

¹Department of Endocrinology, Red Cross Hospital, Athens, ²Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Athens, Greece

Myxedema coma is a form of decompensated hypothyroidism that leads to altered mental state, defective thermoregulation and other symptoms. It is accompanied by increased mortality. Presently, it is a rare presentation of hypothyroidism, because of earlier diagnosis. The diagnostic features present in myxedema coma include altered mental status, defective thermoregulation and a precipitating event. The key to the successful management of myxedema coma is early recognition and rapid institution of appropriate therapeutic measures. Treatment consists of thyroid hormone, supportive measures and appropriate therapy of coexisting problems such as infection. Thyroxine is administered intravenously, triiodothyronine is administered until the patient is stable, followed by thyroxine. Glucocorticoids are administered, until the possibility of coexisting adrenal insufficiency is excluded. Supportive measures are extremely important in the management of myxedema coma. They consist of therapy in an intensive care unit, mechanical ventilation if necessary, judicious administration of intravenous fluids, electrolytes and glucose, correction of hypothermia and treatment of any underlying infection.

Key words: myxedema coma, hypothyroidism, thyroxine, infection

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Kollman R, Schellinger P, Bardutzky J, et al. Myxedema coma as a rare differential diagnosis of severe consciousness disturbance. *Nervenarzt* 2002, 73: 1183-1185
2. Li TM. Hypothyroidism in elderly people. *Geriatr Nurs* 2002, 23: 88-93
3. Santiago R, Rashkin MC. Lithium toxicity and myxedema coma in an elderly woman. *J Emerg Med* 1990, 8: 63
4. Waldman SA, Park D. Myxedema coma associated with lithium therapy. *Am J Med* 1989, 87: 355
5. Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK, et al. Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. *Am J Med* 1984, 77: 751
6. Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2485-2490
7. Iwasaki Y, Oisa Y, Yamauchi K, et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70: 534
8. Zwillich CW, Ierson DJ, Hofeltdt FD, et al. Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975, 292: 662
9. Saito I, Kuniliko I, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 1983, 5: 112
10. Streeten DHP, Anderson GHJr, Howard T, et al. Effects of thyroid function on blood pressure. *Hypertension* 1988, 11: 78
11. Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, et al. A correlation of clinical hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1957, 37: 502
12. Gibson JG, Harris AM. Clinical studies of blood volume. V. Hypothyroidism and myxedema. *J Clin Invest* 1939, 18: 59
13. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990, 88: 631
14. Shenoy MM, Goldman JM. Hypothyroid cardiomyopathy: Echocardiographic documentation of reversibility. *Am J Med Sci* 1987, 294: 1
15. Hylander B, Rosenquist U. Treatment of myxedema coma-Factors associated with a fatal outcome. *Acta Endocrinol* 1985, 180: 65
16. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999, 9: 1167
17. Wartofsky L. Myxedema coma. In: *The Thyroid*, Braverman LE, Utiger RD (eds). Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, p. 871