

ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου¹, Παναγιώτης Αθανασίου², Φίλιππος Καλδρυμίδης³

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

²Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας,

³Ενδοκρινολογικό Τμήμα Πειραιά Μεταξά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να συνοδεύεται από μυοσκελετικές εκδηλώσεις. Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από απορρύθμιση του χρόνου οστεοποίησης των επιφυσιακών κέντρων, πολλαπλές εστίες οστεοποίησης με ανώμαλο πρότυπο με αποτέλεσμα επιφυσιακή δυσγενεσία. Στο συγγενή υποθυρεοειδισμό παρατηρείται ακόμη επιβράδυνση της κατά μήκος αύξησης των οστών, της οδοντοφυΐας και της οστικής ηλικίας. Στον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται αρθροπάθεια που χαρακτηρίζεται από πάχυνση των παρααρθρικών ιστών και συλλογή μη φλεγμονώδους υγρού. Παρατηρείται επίσης περιφερική νευροπάθεια με τη μορφή του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα και μυοπάθεια που χαρακτηρίζεται από μυϊκό άλγος και αδυναμία.

Λέξεις ευρητηρίου: υποθυρεοειδισμός, επιφυσιακή δυσγενεσία, αρθροπάθεια, μυοπάθεια

1. Εισαγωγή

Υποθυρεοειδισμός είναι το κλινικό και βιοχημικό σύνδρομο που προκύπτει από την έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών με αποτέλεσμα την επιβράδυνση των μεταβολικών διεργασιών. Μπορεί να οφείλεται σε νόσο του θυρεοειδούς αδένου, οπότε και καλείται πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός, σε νόσο της υπόφυσης οπότε και καλείται δευτεροπαθής, σε νόσο του υποθαλάμου οπότε και καλείται τριτοπαθής και σπάνια σε περιφερική αντίσταση στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών. Απαντάται σε συχνότητα 0.5-1.5% και αυξάνει με την ηλικία ώστε σε γυναίκες άνω των 60 ετών μπορεί να φθάσει και σε ποσοστό 4%. Αίτια του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, οι διαταραχές βιοσύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, οι θυρεοειδίτιδες, η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή η εξωτερική ακτινοβολία της περιοχής του τραχήλου, η θυρεοειδεκτομή, η αγενεσία ή υποπλασία του θυρεοειδούς και άλλα. Αίτια δευτεροπαθούς υποθυρεοειδισμού είναι ο πανυποϋποφυσισμός και η μεμονωμένη

ανεπάρκεια της TSH. Σε σοβαρή μορφή υποθυρεοειδισμού υπάρχει διάμεσο οίδημα των ιστών πιο έκδηλο στο δέρμα, το μυοκάρδιο και τους γραμμωτούς μυς, το μυξοίδημα. Παθολογοανατομικά, ανευρίσκεται συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών – κυρίως υαλουρονικού οξέος – σε διάμεσους ιστούς, λόγω αυξημένης παραγωγής και ελαττωμένης αποδόμησής του.

Οι εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού από το δέρμα περιλαμβάνουν τραχύτητα και πάχυνση του δέρματος, ωχρότητα, ευθραυστότητα των τριχοειδών, ψυχρότητα και σκληρό περικογχικό και περιφερικό οίδημα. Παρατηρούνται επίσης απόπτωση των τελικών τμημάτων των οφρύων (σημείο της Αγίας Αννας), ξηρότητα και λέπτυνση των μαλλιών και εύθραυστα νύχια. Σε βαριές μορφές υποθυρεοειδισμού μπορεί να παρατηρηθεί πορτοκαλόχρωμη εμφάνιση του δέρματος λόγω συσσώρευσης καροτινοειδών που αποτελούν πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση της βιταμίνης Α. Η μετατροπή των καροτινοειδών σε βιταμίνη Α απαιτεί την παρουσία θυροξίνης.

Εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού από το μυοσκελετικό σύστημα είναι κράμπες, μυαλγίες, μυϊκή αδυναμία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, κήλες (βουβωνοκήλη και ομφαλοκήλη) καθώς και καθυστερημένη επαναφορά των τενόντιων αντανάκλαστικών. Μπορεί ακόμη να παρατηρηθούν αρθραλγίες και διόγκωση των αρθρώσεων και συμπτώματα ινομυαλγίας. Από τα οστά παρατηρείται καθυστέρηση της κατά μήκος ανάπτυξης των οστών, της οδοντοφυΐας, της σύγκλισης των επιφύσεων ή δυσγενεσία επιφύσεων και της οστικής ηλικίας συγκριτικά με την ημερολογιακή.

2. Επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στο οστόν και στο χόνδρο

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη διεγείρει την παραγωγή εντός του συνδετικού ιστού βλεννοπολυσακχαριδών πλουσίων σε υαλουρονικό οξύ. Φαίνεται ότι με τον τρόπο αυτό εξηγείται η χαρακτηριστική εμφάνιση των μαλακών ιστών

στο μυξοίδημα. Η τριωδοθυρονίνη αναστέλλει *in vitro* τη σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών από τους ινοβλάστες στο ανθρώπινο δέρμα. Έτσι, η έλλειψη τριωδοθυρονίνης μπορεί να συμβάλλει στη συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών που συμμετέχει στη δημιουργία του οιδήματος των μαλακών ιστών στον υποθυρεοειδισμό.

Η θυροξίνη είναι αναγκαία για την ωρίμανση και διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη έχει διεγερτική δράση χωρίς να επηρεάζει τη διαφοροποίηση. Η τριωδοθυρονίνη διεγείρει την ωρίμανση του αυξητικού χόνδρου.

Στο συγγενή υποθυρεοειδισμό παρατηρείται διαταραχή του χρόνου οστεοποίησης των επιφυσιακών κέντρων, πολλαπλές εστίες οστεοποίησης σε ανώμαλο πρότυπο με αποτέλεσμα σπικτή εμφάνιση του οστού, γνωστή σαν επιφυσιακή δυσγενεσία. Συγγενές εξάρθημα του ισχίου περιγράφεται επίσης σε βρέφη με συγγενή υποθυρεοειδισμό. Στον παιδικό υποθυρεοειδισμό παρατηρείται επίσης ολισθαίνουσα επίφυση της μηριαίας κεφαλής¹. Στις περιπτώσεις αυτές το άλγος του ισχίου, η χλωτότητα και η αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης συμβάλλουν στη διάγνωση του παιδικού υποθυρεοειδισμού. Στα νήπια με υποθυρεοειδισμό παρατηρούνται σπικτικές "stippled" επιφύσεις, στα παιδιά κατακερματισμένες και στους εφήβους κωνοειδείς. Στο συγγενή υποθυρεοειδισμό παρατηρούνται επίσης βραχύ ανάστημα, επιβράδυνση της οστικής ηλικίας και καθυστέρηση της ανάπτυξης των οδόντων.

3. Υποθυρεοειδική αρθροπάθεια

Οι ρευματικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού περιγράφηκαν κατ' αρχήν από τους Bland και Frymoyer², ενώ αργότερα χρησιμοποιήθηκε ο όρος θυρεοειδική αρθροπάθεια από τους Dowart και Schumacher³. Οι αρθρικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού αναπτύσσονται παράλληλα με την εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού. Μεγάλο ποσοστό, μέχρι και 1/3 των ασθενών με υποθυρεοειδισμό μπορεί να εμφανίσουν αρθρικές εκδηλώσεις, αλλά λόγω της ηπιότητας των εκδηλώσεων αυτών και λόγω του ότι άλλα στοιχεία κυριαρχούν στην κλινική εικόνα, πολλές φορές διαφεύγουν τη διάγνωση. Στον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται αμφοτερόπλευρη αρθρίτιδα που προσβάλλει συνήθως τα γόνατα και λιγότερο τις ποδοκνημικές και πηχεοκαρπικές αρθρώσεις. Οι ασθενείς παραπονούνται για άλγος χαμηλής έντασης, ο παρααρθρικός ιστός είναι πεπαχυσμένος και η συλλογή υγρού στην άρθρωση δίδει βραδυ αίσθημα προπέτειας στη φυσική εξέταση. Το αρθρικό υγρό δεν είναι φλεγμονώδες και η περιεκτικότητά του σε κύτταρα είναι συνήθως <1000/mm³. Ο ακτινολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός, αλλά παρατηρείται συλ-

λογή υγρού. Η υποτροπιάζουσα συμμετρική υμενίτιδα με εντύπωμα – RS3PE – παρουσιάζει παρόμοια κλινική εικόνα και μπορεί να συνυπάρχει με τον υποθυρεοειδισμό. Σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς έχει επίσης περιγραφεί καταστροφική αρθροπάθεια. Προσβάλλονται κυρίως οι εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Έχει επίσης περιγραφεί προσβολή του ισχίου. Με τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού, τα συμπτώματα και οι ακτινολογικές βλάβες βελτιώνονται.

Σε περιπτώσεις που παρατηρούνται οστικές βλάβες προσβάλλονται κυρίως οι οστικές επιφύσεις και σε τέτοιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί ακτινολογικές βλάβες που θυμίζουν οστεονέκρωση. Η τενοντοελυτρίτιδα των καμπτήρων του καρπού δεν φαίνεται να υποχωρεί με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών, αλλά μπορεί να απαιτεί και εγχύσεις κορτικοστεροειδών.

Σε 6 από τους 9 ασθενείς με υποθυρεοειδισμό και αρθροπάθεια που μελετήθηκαν από τους Dowart και Schumacher³ διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου στο αρθρικό υγρό. Ο ακτινολογικός έλεγχος έδειξε χονδρασβέστωση σε 7 ασθενείς, αλλά μόνο ένας είχε αντίστοιχη κλινική εικόνα.

4. Περιφερική νευροπάθεια

Στον υποθυρεοειδισμό παρουσιάζεται συχνά σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα⁴⁻⁶. Τα συμπτώματα είναι νυκτερινή παραισθησία και άλγος στο ένα ή και στα δύο χέρια με κατανομή μέσου νεύρου. Αργότερα παρουσιάζεται απώλεια αισθητικότητας, μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι απαραίτητος σε κάθε ασθενή με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Τα συμπτώματα υποχωρούν με τη χορήγηση θυροξίνης για την αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί συμπτωματική προσβολή του προσωπικού νεύρου και του οπίσθιου κνημιαίου νεύρου σε παιδιά με συγγενή υποθυρεοειδισμό.

Εικόνα διάχυτης πολυνευροπάθειας μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Η περιφερική νευροπάθεια οφείλεται σε εναπόθεση βλεννοπολυσακχαρδικού υλικού στους παρακείμενους του νεύρου ιστούς, στο επινεύριο και στο ενδονεύριο με αποτέλεσμα την πίεση του νεύρου και στη μεταβολική δυσλειτουργία των νευρώνων λόγω της έλλειψης των θυρεοειδικών ορμονών. Η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας βελτιώνει τα συμπτώματα, αν και μπορεί να απαιτηθεί μεγάλο χρονικό διάστημα σε ορισμένες βαριές περιπτώσεις.

5. Μυοπάθεια

Η μυοπάθεια είναι συχνά το προέχον σύμπτωμα σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό⁷⁻⁹. Η καθυστέρηση της μυϊκής συστολής και χαλάρωσης και η αύξηση του μυϊκού όγκου είναι τα χαρακτηριστικά της μυοπάθειας στον υποθυρεοειδισμό. Μπορεί επίσης να παρατηρείται μυϊκή αδυναμία, συσπάσεις, μυϊκό άλγος και δυσκαμψία. Το μυϊκό άλγος και η αδυναμία μπορεί να είναι τόσο έντονα που να θυμίζουν εικόνα πολυμυοσίτιδας. Όλοι οι μύες υπερτρέφονται, αλλά χαρακτηριστική είναι η υπερτροφία της γλώσσας και των μυών των άνω και κάτω άκρων. Οι εγγύς μύες επηρεάζονται περισσότερο. Η άμεση πλήξη των μυών με την εξεταστική σφύρα παράγει το φαινόμενο ανάβασης ή μυοοίδημα. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά δυσαρθρία. Οι εκούσιες κινήσεις είναι αργές και τα τενόντια αντανκαστικά παρατεταμένα. Η CPK του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, ιδιαίτερα σε βαρύ υποθυρεοειδισμό. Μετά την έναρξη της θεραπείας, η τιμή της CPK ομαλοποιείται εντός διμήνου. Τα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα είναι τυπικά μυοπάθειας και δεν είναι ειδικού τύπου. Η βιοψία μύος μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά μπορεί και να παρατηρούνται εκφυλιστικές βλάβες του μύος με εστίες νέκρωσης, αναγέννησης και κενोटόπια στις μυϊκές ίνες. Η ατροφία των ινών τύπου II είναι ανάλογη με τη βαρύτητα του υποθυρεοειδισμού και την αύξηση της τιμής της CPK. Εναποθέσεις βλεννοπολυσακχαριδίων μπορεί να ανευρίσκονται στους μύς. Διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων έχει περιγραφεί.

6. Ινομυαλγία και άλλες ρευματικές εκδηλώσεις

Η ινομυαλγία παρουσιάζει παρόμοια κλινική εικόνα με τον υποθυρεοειδισμό και μπορεί να δημιουργείται πρόβλημα στη διαφορική διάγνωση. Ωστόσο, η συχνότητά της στον υποθυρεοειδισμό δεν φαίνεται να είναι αυξημένη. Τυπική εικόνα ινομυαλγίας παρουσιάζει και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι υποθυρεοειδισμού. Οι ασθενείς παρουσιάζουν τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό του υποθυρεοειδισμού και ακαθόριστα περιοδικά άλγη του θωρακικού τοιχώματος.

Οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου έχει περιγραφεί με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό και θεωρείται ότι σχετίζεται με την αύξηση της χοληστερόλης του ορού.

7. Θυροξίνη και οστική ανακύκλωση

Η θυροξίνη επιταχύνει το ρυθμό της οστικής ανακύκλωσης με αύξηση της δραστηριότητας τόσο των οστεοβλαστών όσο και των οστεοκλαστών και τελικό αποτέλε-

σμα αρνητικό οστικό ισοζύγιο.^{10,11} Στον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται υπολειπόμενη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών με επιμήκυνση του χρόνου των κύκλων οστικής ανακύκλωσης. Η αλκαλική φωσφατάση είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη και η οστεοκαλσίνη του ορού ελαττωμένη. Το ασβέστιο, ο φωσφόρος των ούρων και η υδροξυπρολίνη των ούρων είναι ελαττωμένα και το ασβέστιο του αίματος φυσιολογικό. Η θεραπευτική χορήγηση θυροξίνης όταν χορηγείται σε δόση μεγαλύτερη από αυτή που είναι αναγκαία μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ρυθμού της οστικής ανακύκλωσης και τελικά οστεοπόρωση¹².

8. Συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού με νοσήματα του συνδετικού ιστού

Έχει αναφερθεί η συνύπαρξη του υποθυρεοειδισμού με νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως είναι ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος^{13,14}, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το σύνδρομο Sjogren¹⁵.

ABSTRACT

Hypothyroidism. Musculoskeletal manifestations

Ifigenia Kostoglou-Athanassiou¹, Panagiotis Athanassiou², Philippos Kaldrymides³

¹Department of Endocrinology, Red Cross Hospital, Athens

²Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens,

³Department of Endocrinology, Metaxa Hospital, Pireaus, Greece

Hypothyroidism may be accompanied by musculoskeletal manifestations. Congenital hypothyroidism is characterized by dysregulation of the time of osteopoiesis of epiphysial centres, resulting in epiphysial dysgenesis. In congenital hypothyroidism bone increase in length is slowered, tooth eruption is delayed and bone age is delayed. In hypothyroidism an arthropathy may be observed characterized by oedema of the periarticular tissues and collection of non-inflammatory fluid. Peripheral neuropathy as carpal tunnel syndrome is also observed. In hypothyroidism myopathy may be found characterized by muscle pain and loss of power.

Key words: hypothyroidism, epiphysial dysgenesis, arthropathy, myopathy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirano T, Stamelos S, Harris V, et al. Association of primary hypothyroidism and slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr* 1978, 93: 262-264
2. Bland JH, Frymoyer JW. Rheumatic syndromes of myxedema. *N Engl J Med* 1970, 282: 1171-1174
3. Dorwart BB, Schumacher HR. Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study. *Am J Med* 1975, 59: 780-790
4. Misiunas A, Niepomniszcze H, Ravera B, et al. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995, 5: 283-286
5. Roquer J, Cano JF. Carpal tunnel syndrome and hypothyroidism. A prospective study. *Acta Neurol Scand* 1993, 88: 149-152
6. Perkins AT, Morgenlander JC. Endocrinologic causes of peripheral neuropathy. Pins and needles in a stocking-and-glove pattern and other symptoms. *Postgrad Med* 1997, 102: 81-2, 90-2, 102-6
7. Monzani F, Carracio N, Siciliano G, et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 3315-3318
8. McLean RM, Podell DN. Bone and joint manifestations of hypothyroidism. *Semin Arthritis Rheum* 1995, 24: 282-290
9. Rodolico C, Toscano A, Benvenega S, et al. Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 1998, 8: 1033-1038
10. Lenchik L, Sartoris DJ. Orthopedic aspects of metabolic bone disease. *Orthop Clin North Am* 1998, 29: 103-104
11. Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, et al. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol* 1998, 138: 667-673
12. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, et al. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol* 1998, 48: 229-234
13. Πατάζογλου Σ, Αθανασίου Π, Γαζή Σ, Κώστογλου-Αθανασίου Ι, Μπαμπιολάκης Δ, Ηλιόπουλος Α, et al. Αντι-θυρεοειδικά αντισώματα σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. *Ελληνική Ρευματολογία* 1993, 5: 178-181
14. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002, 61: 70-72
15. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980, 23: 1326-1329

