

Neuromuskulární poruchy u tyreopatie

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Tomáš Nedělka, doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.

Neurologická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN v Motole, Praha

Poruchy funkce štítné žlázy jsou vedle diabetes mellitus nejčastější endokrinopatií. Kromě celkových a lokálních příznaků se dysfunkce štítné žlázy projevuje neuromuskulárními poruchami. U hypotyreózy je udává přibližně 79 % a u hypertyreózy 67 % nemocných. Hypotyreóza způsobuje proximální myopatii se svalovou ztuhlostí a myalgiemi, distální senzitivní a motorickou axonální neuropatii a syndrom karpálního tunelu. U hypertyreózy mezi nejčastější formy svalového postižení patří tyreotoxická myopatie, tyreotoxická periodická paralýza a endokrinní orbitopatie (oftalmopatie). Postižení periferních nervů se může projevit ve formě senzitivní a motorické axonální neuropatie. Neuromuskulární poruchy u dysfunkce štítné žlázy jsou reverzibilní a včasná diagnostika a léčba nemocí štítné žlázy vede ve většině případů k úpravě neuromuskulárních funkcí.

Klíčová slova: elektromyografie, endokrinní myopatie, Gravesova oftalmopatie, periferní neuropatie, tyreopatie.

Neuromuscular disorders in thyroid disease

Thyroid gland dysfunction is beside diabetes mellitus the most common endocrinopathy. Both hypothyroidism and hyperthyroidism may cause signs and symptoms of neuromuscular dysfunction. Hypothyroidism is associated with clinical neuromuscular features in 79 % and hyperthyroidism in 67 % patients. Proximal myopathy, sensorimotor axonal neuropathy and carpal tunnel syndrome are the most common disorders in hypothyroidism. Hyperthyroidism (Graves Basedow disease) may cause hyperthyroid myopathy, thyrotoxic periodic paralysis and thyroid-associated ophtalmopathy. Peripheral sensorimotor neuropathy is rare. Neuromuscular symptoms and signs usually recover completely when thyroid gland dysfunction is corrected.

Key words: electromyography, endocrine myopathy, Graves ophtalmopathy, peripheral neuropaty, thyreopathy.

Neurol. praxi 2012; 13(1): 22–25

Seznam zkratk:

ALS – amyotrofická laterální skleróza
CK – kreatinínáza
hCG – humánní choriový gonadotropin
EMG – elektromyografie
HPP – hypokalemická periodická paralýza
PAD – perorální antidiabetika
MUP – potenciál motorické jednotky
T3 – trijodtyronin
T4 – tyroxin
TSH – tyroid-stimulating hormon, tyrotropin
TRH – tyrotropin-releasing hormon, tyroliberin
SNAP – senzitivní nervový akční potenciál

Úvod

Poruchy funkce štítné žlázy patří, vedle diabetes mellitus, mezi nejčastější endokrinopatie. Onemocnění štítné žlázy postihuje asi 5–6 % populace s maximem výskytu u žen mezi 30–50 rokem života (Boleart, 2005; Vanderpump, 1995; Šarpatková, 2006). Poruchy funkce štítné žlázy jsou dány změnou sekrece jejích hormonů (T-hormony) z různých příčin. Štítná žláza produkuje hormon tyroxin (T4), který je dále konvertován na aktivnější trijodtyronin (T3). Hormony štítné žlázy hrají zásadní roli ve tkáňovém metabolismu a při vývoji organismu.

Základní poruchy funkce štítné žlázy lze rozdělit na hypertyreózu a hypotyreózu.

Prevalence hypertyreózy je u žen 1,9 %, u mužů 0,19 % a prevalence hypotyreózy je u žen 1,4 %, u mužů 0,1 %. Velmi časté jsou subklinické formy tyreopatií – subklinická hypotyreóza postihuje 2–6 % populace a subklinická hypertyreóza postihuje 0,2–3,2 % populace (Drbalová, 2011). V oblastech s nedostatkem jódu se vyskytují endemicky kongenitální formy hypotyreózy, které vedou k vývojové poruše-kretenizmu, jehož prevalence je ve Spojených státech a v Evropě 1 : 4 000 novorozenců.

Příčiny hypertyreózy mohou být periferní nebo centrální, dále ektopické a konečně může být hypertyreóza způsobená nadprodukcí hCG (tabulka 1).

Příčiny hypotyreózy jsou rozdělené do tří skupin – primární (periferní), kdy příčina je přímo

Tabulka 1. Příčiny hypertyreózy (Brunová, 2009)

Nejčastější příčiny

- toxická difúzní struma – Gravesova-Basedowova nemoc
- toxický adenom
- polynodózní struma
- De Quervainova tyreoiditida
- nebolestivá tyreoiditida
- iatrogenní příčiny, poléková

Méně časté příčiny

- iniciální fáze Hashimotovy tyreoiditidy
- poporodní tyreoiditida
- struma ovarii, trofoblastový tumor
- metastázy karcinomu štítné žlázy
- TSH – produkující adenom hypofýzy

ve štítné žláze a způsobuje nedostatek hormonů štítné žlázy, dále sekundární (centrální), kdy příčina je v hypofýze (nedostatek TSH) a konečně terciární (centrální), kdy příčina je v hypothalamu (nedostatek TRH) (tabulka 2).

Poruchy štítné žlázy ovlivňují funkci i strukturu mnoha orgánů v lidském těle a příznaky tyreopatie lze rozdělit na lokální a systémové (tabulka 3). Nejčastější **lokální příznaky**

Tabulka 2. Příčiny hypotyreózy (Brunová, 2009)

Primární hypotyreóza

Nedostatečná produkce hormonu štítnou žlázou

- ageneze štítné žlázy
- kongenitální poruchy tvorby hormonu
- ektopická štítná žláza
- chronická autoimunitní tyreoiditida Hashimotova
- subakutní virová tyreoiditida
- poporodní tyreoiditida
- destrukce štítné žlázy (po tyreoidektomii, po aktinoterapii, po léčbě radiojódem)
- stav po zevní radioterapii krku
- nadbytek nebo nedostatek jódu v potravě
- poléková

Sekundární hypotyreóza

Nedostatečná produkce TSH adenohypofýzou

- poporodní nekróza hypofýzy (Sheehanův syndrom)
- poranění hlavy
- primární nádory hypofýzy
- metastázy hypofýzy
- aneurysma
- stav po operaci hypofýzy

Terciární-hypotalamická hypotyreóza

- nedostatečná tvorba TRH hypothalamem

Tabulka 3. Přehled systémových poruch u tyreopatií (Brunová, 2009)

Hypertyreóza	metabolické (hubnutí, zvýšená tvorba tepla, urychlená peristaltika) kožní (teplá, vlhká, rychle se mastící kůže, vypadávání vlasů) neuropsychiatrické (zrychlené psychomotorické tempo, tremor) kardiologické (arytmie, tachykardie) oční (zvýšený lesk)
Hypotyreóza	metabolické (únava, zimomřivost, nadváha, obstipace) kožní (suchá kůže na předloktí, myxedém, chrapot) kardiologické (bradykardie, arytmie, perikardiální výpotek) urogynekologické (impotence u mužů, sterilita žen, amenorea) neuropsychiatrické (apatie, bradypsychie, letargie, spavost)

představuje struma a endokrinní orbitopatie (oftalmopatie). Přehled systémových poruch u tyreopatií podává tabulka 3.

Neuromuskulární
poruchy u hypotyreózy
Hypotyreóza a poruchy kosterních svalů

Patogeneze myopatie při hypotyreóze není dosud jasná. Patogenetických faktorů, kterými hypotyreóza vyvolává poruchy funkce v kosterních svalech, je několik. Za významné se považuje snížení spotřeby kyslíku a bazálního metabolismu v důsledku poklesu nejen mitochondriální oxidativní kapacity, ale též oxidativní aktivity svalových enzymů a spotřeby glukózy, což působí útlum kontrakcí, slabost a myalgie. Dalším důsledkem hypotyreózy je porucha glykogenolýzy, která vede k akumulaci glykogenu ve tkáni a tím k hypoglykémii. Klesá počet β adrenergních receptorů ve svalech, což vede k poruše glykogenolýzy a ke klinickým projevům v podobě svalové únavy a častých křečí. Dále se snižuje aktivita Na-K ATPázy a resorpce Na^+ iontů v distálním renálním tubulu, která vede k hypovolémii, ke snížení srdečního výdeje a ke vzniku myokymii. Prodlužuje se relaxační čas u reflexu Achillovy šlachy, což reflektuje spíše zpomalené vychytávání Ca^{2+} iontů sarkoplazmatickým retikulem, a tím zpomalení svalové kontrakce, než vliv mechanického faktoru pro-sáknutí a zbytnění pojivové tkáně v kosterním svalu (Orrel, 2007; Al-Shekhlee, 2002).

Klinické příznaky myopatie při hypotyreóze jsou lokalizované většinou proximálně pelvi-femorálně v podobě svalové slabosti, myalgií a svalové ztuhlosti, zvláště po cvičení nebo po expozici chladu. Evidentní svalová slabost je asi u 1/3 nemocných, výjimečně může postihnout respirační svaly nebo vést až k rabdomyolýze (Bednařík, 2010). **Slabost koreluje s délkou a tíží hypotyreózy.** U neléčené hypotyreózy se může vyvinout Hoffmanův syndrom (Hoffmann, 1897), který zahrnuje hypertrofii lýtkových svalů, slabost, bolestivé spazmy a opožděnou svalovou dekontrakci, která se nelepší opakováním pohybu (na rozdíl od myotonické dystrofie).

Laboratorní testy prokazují zvýšení aktivity kreatinkinázy (CK), u osob s manifestní myopatií až desetinásobné. Sérový myoglobin je zvýšený jen u těžších forem myopatie. Elektromyografické vyšetření (EMG) prokazuje řídké fibrilační potenciály při jehlové EMG a kvantitativní analýza potenciálů motorických jednotek (MUP) může prokázat některé MUP nízké a úzké. Tyto nálezy lze detekovat u nemocných s klinicky manifestní myopatií (Orrel, 2007). U nemocných bez výrazné svalové slabosti jsou nálezy jehlové EMG normální. Výsledky svalové biopsie jsou nespecifické nebo se nachází selektivní atrofie vláken II. typu.

Svalová slabost, crampi a myoedém obvykle odeznívají během několika týdnů až měsíců po substituční korekci hypotyreózy.

Hypotyreóza
a poruchy periferních nervů

Poruchy periferních nervů u hypotyreózy jsou způsobeny tvorbou mucinózních depozit kolem nervových vláken a povšechným metabolickým vlivem na periferní nervy při nízké hladině T hormonů. Nejčastější je mononeuropatie n. medianus v zápěstí – syndrom karpálního tunelu (Pollard, 2005). V prospektivní klinické a elektrofyziologické studii byla v souboru 24 pacientů potvrzena mononeuropatie n. medianus u 29% osob (Duyff, 2000). Další studie prokázaly, že mononeuropatie n. medianus nezávisí na tíži hypotyreózy, ale většina pacientů se zlepšila po substituční léčbě (Murray, 1958; Purnell, 1961). Vznik periferní polyneuropatie v závislosti na hypotyreóze byl potvrzen relativně nedávno (Duyff, 2000). Dominují pozitivní senzitivní neuropatické symptomy (parestzie) v distálních částech dolních končetin a v objektivním nálezu zjistíme taktilní hypestezii, která se může objevit již v časných stádiích hypotyreózy. V této studii autoři na souboru 24 pacientů prokázali klinické i elektrofyziologické příznaky senzitivní a motorické neuropatie u 42% nemocných. Další symptomy svalové slabosti distálně a hyporeflexie Achillovy šlachy jsou spíše důsledkem hypotyreózy jako takové nebo poruchy kosterních svalů. Likvorové vyšetření u těchto nemocných zjistilo normální nebo lehce vyšší celkovou bílkovinu a vyšší hodnoty frakce

gamaglobulinu (Bloomer, 1960; Bronsky, 1958). Elektrofyziologické vyšetření prokázalo pokles amplitudy senzitivního nervového akčního potenciálu (SNAP) pro n. medianus a n. ulnaris. Změny vodivosti motorických vláken nejsou konzistentní a dle různých autorů prokazují známky demyelinizační i axonální léze (Dyck, 1970; Pollard, 1982). Histologické nálezy potvrdily poškození myelinizujících Schwannových buněk i axonů. Změny jsou reverzibilní a po zahájení substituční terapie dochází ke zřetelnému ústupu neuropatických symptomů. Ve vlastní klinické praxi jsme se setkali s delším trváním pozitivních senzitivních neuropatických symptomů a s výraznými polymyalgiemi u těch pacientů, kdy byla hypotyreóza spojena s emoční labilitou, případně s anxiózně depresivními projevy.

Hypertyreóza
a poruchy kosterních svalů

V rámci hypertyreózy se můžeme setkat s následnými svalovými poruchami:

- tyreotoxická myopatie
- tyreotoxická periodická paralýza
- endokrinní orbitopatie (oftalmopatie)

Tyreotoxická myopatie je častým
projevem hypertyreózy

Vyvíjí se nejspíše vlivem interakce několika faktorů, z nichž největší vliv má vysoká hladina tyroxinu (T_4). Katabolický efekt T_4 na svalové proteiny, ale také zvýšený metabolismus lipidů a karbohydrátů má za následek nedostatečnou svalovou kontrakci, dále se snižuje excitabilita sarkolémy v důsledku inaktivace Na^+ kanálů a vliv má také nízká hladina kalia (Swash a Schwartz, 1997).

Laboratorní testy prokazují normální hodnoty CK, zvýšení je vzácné v případech tyreotoxické krize. Jehlová EMG prokazuje změny potenciálů motorických jednotek (úzké a nízké MUP) a abnormní spontánní aktivitu (fibrilační potenciály, fascikulace) u všech nemocných se svalovou slabostí a u 1/3 osob bez svalové slabosti (Voháňka, 2002). Svalová biopsie je nespecifická a prokazuje atrofie vláken I. a II. typu se zmnožením vnitřních jader. V rámci diferenciální diagnostiky mohou být právě svalové atrofie u tyreotoxické proximální myopatie důležitým vodítkem proti myasthenia gravis.

Tabulka 4. Hlavní symptomy u hypotyreózy (upraveno dle různých autorů)

- proximální symetrická svalová slabost a ztuhlost, myalgie, crampi až u 75% nemocných
- svalové edémy
- dysartrie
- vzácně rabdomyolýza nebo slabost dýchacích svalů

Tabulka 5. Hlavní symptomy tyreotoxické myopatie (upraveno dle různých autorů)

- proximální svalová slabost a svalové atrofie u 61–80 % pacientů (vážne dřep a schody)
- slabost distálních svalů u 20 % pacientů
- ženy jsou postiženy častěji (3 : 1–4 : 1)
- svalová slabost a atrofie závisí na délce trvání choroby, ale nezávisí na její tíži
- myalgie, únava a intolerance zátěže jsou časté
- respirační insuficience je relativně častá
- fascikulace se mohou objevit (cave ALS!)

Korekce hypertyreózy a navození eutyroidního stavu vede k úpravě svalové slabosti během několika týdnů až měsíců. Současné podávání β -blokátorů urychluje návrat svalové síly, zejména v dýchacích svaích (Wang, 1986).

Tyreotoxická periodická paralýza

U hypertyreózy se objevují sporadické případy periodické paralýzy, zejména u Asiatů (Čína a Japonsko). Muži s hypertyreózou ve věku 20–39 let jsou postiženi mnohem častěji než ženy – muži 13 %, ženy 0,2 % (McFaedzan, 1967). Klinické příznaky jsou velmi podobné familiární hypokalemické periodické paralýze (HPP) a objevují se většinou v době, kdy se manifestují příznaky tyreotoxikózy. Typická je opakovaná epizodická slabost proximálních svalů končetin a trupu, která se objevuje po cvičení, v chladu, po požití sladkých jídel. Epizoda trvá minuty až dny a může se opakovat i několikrát do týdne. Během epizody slabosti může být zjištěná nízká hladina K^+ . Příčina není jasná, bývá spojovaná s inaktivací Na^+ kanálů v sarkolémě a ztrátou excitability sarkolémy. Léčba zahrnuje úpravu hladin T_3 a T_4 , suplementaci K^+ a efekt má současné podání propranololu. Acetazolamid je bez efektu (Kufs, 1989). Při správné léčbě hypertyreózy se ataky neopakují. V rámci diferenciální diagnostiky pro familiární HPP svědčí pozitivní rodinná anamnéza, věk nástupu atak do 16 let a bílá rasa.

Endokrinní orbitopatie (Gravesova oftalmopatie)

Gravesova oftalmopatie je velmi obávané chronické zánětlivé onemocnění orbitálních tkání a téměř vždy je spojeno s autoimunitním zánětem štítné žlázy. Příčinou zvětšení obsahu orbit je zvýšený obsah vody, glykoproteinů a zánětlivá celulóza orbitální tkáně. Extraokulární svaly se zvětšují důsledkem zánětlivé celulózy a proliferace fibroblastů. Orbitopatie se objevuje asi u 5 % pacientů s Gravesovou chorobou, ale až u 90 % pacientů je detekovaná pomocí sonografie subklinická forma. Orbitopatie provází hlavně hypertyreózu (80 %), ale byla také popsána u 10 % pacientů autoimunitní Hashimotovo tyreoiditidou, která může mít zpočátku projevy hyperfunkce štítné žlázy. Klasifikace klinických příznaků orbitopatie má, dle stupně po-

stižení, 7 stupňů (0–6). (Vohánka, 2002). Orbitopatie je převážně oboustranná, ale může se vyskytnout i monokulárně. K nejjednodušším příznakům patří řídké mrkání a retrakce horního víčka (75–90 %), těžší formu představuje již bolestivá proptóza očního bulbu s otokem víček a spojivky a omezením hybnosti očních bulbů s diplopií. Nejtěžší formy orbitopatie se manifestují korneální ulcerací a kompresí optického nervu (6 %). Pro klinika je důležité, že orbitopatie může předcházet vzniku hypertyreózy, ale může se objevit i několik let po léčbě (strumektomií). K hlavním diagnostickým metodám se dnes řadí sonografie a magnetická rezonance orbit, která prokáže ztlustění a enhancement extraokulárních svalů. V léčbě lehkých stupňů orbitopatie stačí úprava hypertyreózy, u vyšších stupňů je na místě imunosuprese (prednison, azathioprin, cyklosporin A) event. operační dekomprese optiků.

Tyreopatie a myasthenia gravis

Je nepochybné, že tyreopatie mají vyšší incidenci u nemocných s myasthenia gravis. Studie u myasteniků prokázaly, že 5,7 % myasteniků má hypertyreózu, 5,3 % hypotyreózu a 2,1 % non toxickou strumu (Al-Shekhlee, 2002). Autoimunitní tyreoiditis byla nalezena u autopsií myasteniků až v 19 % (Becker, 1964). Autoimunitní mechanismus obou chorob je vysvětlením pro tuto koincidenci a nezbytné je léčit obě nemoci současně.

Hypertyreóza a poruchy periferních nervů

Postižení periferních nervů v rámci hypertyreózy je v dostupné literatuře uváděno pouze sporadicky. Ludin publikoval soubor osmi pacientů s nálezem fibrilací v kosterních svaích, kde za příčinu označil subklinickou neuropatii (Ludin, 1969). Z poslední doby byla publikována pouze jedna prospektivní studie u 21 pacientů s recentní hypertyreózou, kdy 19 % pacientů udávalo senzitivní neuropatické symptomy a elektrofyziologicky byla potvrzena senzitivní a motorická axonální neuropatie. Neuropatické symptomy odezněly rychle po navození eutyroidního stavu. Ani jeden případ nebyl ověřen nervovou biopsií. Mononeuropatie, např. syndrom karpálního tunelu, nebyla v tomto souboru pacientů s hypertyreózou nalezena na rozdíl od skupiny s hypotyreózou, kde byla mononeuropatie n. medianus nalezena u 29 % nemocných (Duyff, 2000).

Podpořeno MZOFNM2005/6506.

Literatura

1. Ambler Z. Endokrinní myopatie. In Ambler Z. Neuropatie a myopatie. Triton 1999: 180–181.
2. Al-Shekhlee A, Kaminski HJ, Ruff RL. Endocrine Myopathies and Muscle Disorders Related to Electrolyte Disturbance.

In Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE. Neuromuscular disorders in clinical practice. Butterworth Heinemann 2002; 1st edit: 1192–1195.

3. Becker KL, Titus JH, McConahey WM. Morphologic evidence of thyroiditis in myasthenia gravis. JAMA 187: 994–1000.
4. Bednařík J, Vohánka S. Onemocnění kosterních svalů. In Bednařík J, et al. Klinická neurologie – část speciální II. Triton 2010: 1060–1062.
5. Bloomer HA, Papadopoulos NM, Milane JE. Cerebrospinal fluid gamma globulin concentration in myxedem. N Eng J Med 1960; 20: 869.
6. Boleart K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. J Endocrinol 2005; 187: 1–15.
7. Bronsky D, Shrifter H, de la Huerca J, et al. Cerebrospinal fluid proteins in myxedem, with special reference to electrophoretic partition. J Clin Endocrinol Metab 1958; 18: 470.
8. Brunová J, Bruna J. Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií. Maxdorf Jessenius 2009: 83–137.
9. Drbalová K, Vodák M, Zamrazil V. Subklinické tyreopatie. Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 24–26.
10. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, Potter van Loon BJ, Linszen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 750–755.
11. Dyck PJ, Lambert EH. Polyneuropathy associated with hypothyroidism. J Neuropathol Exp Neurol 1970; 29: 631.
12. Hoffmann J. Weiter Beitrag zur Lehre von der Tetanie. Deutsche Z Nervenheilk 1897; 9: 278–290.
13. Kufs WM, McBiles M, Jurney T. Familial thyrotoxic periodic paralysis. West J Med 1989; 150: 461–463.
14. Ludin HP, Spiess H, Kleniv MP. Neuropatie et hyperthyreose. Rev Neurol 1969; 120: 424.
15. McFaedzan AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. Br Med J 1967; (1): 451–455.
16. Murray IPC, Simpson JA. Acroparesthesia in myxoedema: a clinical and electromyographic study. Lancet 1958; 1: 1360.
17. Orrel RW. Endocrine myopathies. In Mastaglia FL, Hilton-Jones D. Myopathies. Elsevier 2007; (3rd edit): 343–346.
18. Pollard JD, McLeod JG, Honnibal TGA, Verheiden MA. Hypothyroid polyneuropathy. J Neurol Sci 1982; 53: 461.
19. Pollard JD. Neuropathy in Diseases of the Thyroid and Pituitary Glands. In Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral Neuropathy Vol.2. Elsevier Saunders 2005; (4th edit): 2039–2044.
20. Purnell DC, Daly DD, Lipscomb PR. Carpal tunnel syndrome associated with myxedem. Arch Intern Med 1961; 108: 751.
21. Swash M, Schwartz MS. Endocrine myopathies. In Swash M, Schwartz MS. Neuromuscular diseases. Springer 1997; (3rd Edition): 415–419.
22. Šarapatková H. Vyšetření tyreopatií v ordinaci praktického lékaře. Med. Pro Praxi 2006; 2: 68–69.
23. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley EJ, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43(1): 55–68.
24. Vohánka S. Endokrinní myopatie. In Bednařík J, et al. Nemoci kosterního svalstva. Triton 2001; 405–410.
25. Wang YT, Poh SC. Lung function and respiratory muscle strength after propranolol in thyrotoxicosis. Aust N Z J Med 1986; 16: 496–500.

Článek přijat redakcí: 26. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2011

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
radim.mazanec@email.cz

