

ARTICOL DE SINTEZĂ

Patologia hipotiroidiană asociată cu afectarea aparatului locomotor: revistă de literatură cu prezentare de caz clinic

Liliana Groppa^{1*}, Lorina Vudu², Iuliana Radu¹

¹Deprtamentul de medicină internă, Disciplina reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Liliana Groppa, șef catedră, dr. hab. șt. med., conf. univ.
Deprtamentul de medicină internă, Disciplina reumatologie și nefrologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: lgroppa@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Patologia primară a tiroidei, asociată secundar cu patologia reumatică, este prezentată în literatură preponderent sub formă de cazuri clinice. Lipsește o sinteză a literaturii referitor la subiectul dat.

Ipoteza de cercetare

Sinteză narativă a literaturii, cu sistematizarea manifestărilor clinice, epidemiologiei, etiopatogeniei, diagnosticului și tratamentului afecțiunii secundare a aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-au sistematizat datele referitoare la clinica, epidemiologia, etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul afecțiunii secundare a aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară, care erau raportate, anterior, doar drept cazuri clinice.

Rezumat

Introducere. Numărul de persoane care suferă de hipotiroidie este semnificativ și continuă să crească din an în an. Una dintre comorbiditățile hipotiroidiei este afectarea aparatului locomotor. Cu toate acestea, studiile complexe în acest domeniu sunt rare.

Material și metode. În studiu au fost incluse 75 de publicații științifice, selectate prin cuvintele cheie: „hipotiroidie”, „aparat locomotor”, „artrită reumatoidă” în baza de date PubMed a Bibliotecii Naționale a SUA și a Institutului Național al Sănătății. Au fost selectate articolele ce abordează patologia

REVIEW ARTICLE

Hypothyroid pathology associated with locomotor apparatus affection: literature review with clinical case report

Liliana Groppa^{1*}, Lorina Vudu², Iuliana Radu¹

¹Department of internal medicine, Chair of rheumatology and nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Liliana Groppa, MD, PhD, chairperson, assoc. prof.
Department of internal medicine, Discipline of rheumatology and nephrology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: lgroppa@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Primary pathology of the thyroid, associated secondary with rheumatological pathology, is described in literature most commonly as clinical cases. There is no literature synthesis regarding this subject.

Research hypothesis

Narrative literature synthesis, with systematization of clinical manifestations, epidemiology, etiopathology, diagnosis and treatment of secondary affection of locomotor apparatus in patients with primary hypothyroidism.

Article's added novelty on this scientific topic

Clinical, epidemiology, etiopathology, diagnostic and treatment data of secondary affection of the locomotor apparatus in patients with primary hypothyroidism that has been previously presented only as clinical cases has been systematized.

Abstract

Introduction. The number of patients that suffer from hypothyroidism is significant and continues to grow each year. One of the hypothyroidism comorbidities is affection of the locomotor apparatus. However, complex studies regarding this subject are rare.

Material and methods. In this study, 75 publications have been included, selected by key words “hypothyroidism”, “locomotor apparatus”, “rheumatoid arthritis” in PubMed data base of the US National Library of Medicine and National Institute of Health. Articles regarding hypothyroidism associated with

hipotiroidiană, asociată cu afectarea aparatului locomotor. Datele obținute au fost ulterior sistematizate și analizate. În contextul dat, este prezentat și un caz clinic de hipotiroidie primară, asociat cu artrită reumatoidă secundară.

Rezultate. Spectrul afectărilor osteoarticulare la pacienții cu hipotiroidie primară este divers. Clinic, se pot manifesta prin poliartralgi, lipsă de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor, sindrom de canal carpian sau tarsian, artropatie degenerativă sau de tip acut, capsulită a umărului, rigiditate generalizată, miopatie hipotiroidiană, osteoartroză secundară, contractură Dupuytren. De asemenea, hipotiroidia primară se poate asocia și cu bolile autoimune reumatice (artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia sistemică).

Concluzii. Asocierea dintre hipotiroidie și bolile reumatice este semnificativă, iar manifestările sunt diverse. Cunoașterea spectrului de manifestări clinice extraglandulare (inclusiv, manifestările osteoarticulare), constituie un element important în managementul pacienților cu hipotiroidie. Rezultatele studiului susțin ipoteza precum că tabloul clinic și cel paraclic pot servi drept indicatori pentru diagnosticul de artrită reumatoidă la pacienții cu hipotiroidie primară, cât și pentru diferențierea artritei reumatoide de alte poliartropatii.

Cuvinte cheie: hipotiroidie, aparat locomotor, artrită reumatoidă.

Introducere

Hipotiroidia primară reprezintă una dintre cele mai răspândite patologii ale sistemului endocrin [1]. Conform Vudu L. (2014), 2-6% din populație suferă de hipotiroidie [2], care este mai frecventă la femei decât la bărbați [3]. Studiile epidemiologice au demonstrat că prevalența globală a hipotiroidiei manifeste constituie 0,2-2,0% din populația generală, iar cea a formelor ei subclinice – de 7-10% în rândul femeilor și de 2,3% – în rândul bărbaților. În grupul femeilor de vârstă înaintată, prevalența tuturor formelor de hipotiroidie poate atinge 12% și mai mult [4]. Estimările studiului NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) raportează o prevalență a hipotiroidismului de 4,6% (0,3% – forma clinică și 4,3% – cea subclinică) în populația SUA. Prevalența crește odată cu vârsta și poate constitui 20% din populația feminină practic sănătoasă, aflată în perioada postmenopauzală [5]. Potrivit rezultatelor unui studiu similar, realizat în Norvegia, prevalența hipotiroidismului diagnosticat constituie 4,8% la femei și 0,9% – la bărbați [6]. Tiroidita autoimună este cauza principală a hipotiroidiei primare [7].

În Republica Moldova, patologia tiroidiană se plasează pe locul doi ca și frecvență printre afectările endocrine, cedând doar diabetului zaharat. Comparativ cu anul 2000, către anul 2006, numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană s-a dublat [8].

Datorită influențelor pe care hormonii tiroidieni le au asupra metabolismului osului, al structurilor articulare și al țesuturilor vecine, hipotiroidia primară se asociază frecvent cu simptomatologie osteoarticulară, caracteristică maladiilor reumatismale [9-11].

affection of locomotor apparatus have been selected. Obtained data has been then systematized and analyzed. In this context, a clinical case of primary hypothyroidism associated with secondary rheumatoid arthritis is presented.

Results. The spectrum of bone and joint affection in patients with primary hypothyroidism is diverse. Clinically, it is presented as: polyarthralgia, lack of fine motor skills, carpal tunnel syndrome, tarsal tunnel syndrome, degenerative or acute arthropathy, shoulder capsulitis, generalized rigidity, hypothyroidian myopathy, secondary osteoarthritis, Dupuytren's contracture. Also, primary hypothyroidism can be associated with rheumatologic autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma).

Conclusions. Association between hypothyroidism and rheumatic diseases is significant, and manifestations are diverse. Knowing the spectrum of extra glandular clinical manifestations (bone and joint manifestations inclusive) is an important element in the management of patients with hypothyroidism. The results of the study sustain the hypothesis that the clinical and paraclinical picture can serve as indicators for the diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with primary hypothyroidism, as well as for differential diagnosis between rheumatoid arthritis and other polyarthropathies.

Key words: hypothyroidism, locomotor apparatus, rheumatoid arthritis.

Introduction

Primary hypothyroidism represents one of the most common pathologies of the endocrine system [1]. According to Vudu L. (2014), 2-6% of the population suffer from hypothyroidism [2], and is more frequent in women than in men [3]. Epidemiological studies proved that global prevalence of evident hypothyroidism is 0.2-2.0% of general population, prevalence of subclinical hypothyroidism in women is 7-10% and among men is 2.3%. Prevalence of all forms of hypothyroidism among women of elderly women can reach 12% and more [4]. Estimations of NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) report a prevalence of hypothyroidism of 4.6% (0.3% clinical form and 4.3% subclinical form) among USA population. Prevalence grows with age and may reach 20% of almost healthy female population in the post menopause period [5]. According to results of a similar study held in Norway, prevalence of diagnosed hypothyroidism constitutes 4.8% in women and 0.9% in men [6]. Autoimmune is the main cause of primary hypothyroidism.

In the Republic of Moldova thyroid pathology ranks on second place among endocrine diseases, being out-ranked only by diabetes mellitus. Comparing to 2000, in 2006 the number of patients with thyroid pathology has doubled [8].

Because thyroid hormones affect the metabolism of the bones, joint structures and adjacent structures, primary hypothyroidism is frequently associated with bone and joint symptomatology characteristic for rheumatoid diseases [9-11].

Also, it is worth to mention the possible role of high levels of

Îndeosebi, este menționat rolul posibil al nivelului ridicat de TSH (hormonul stimulant al tiroidei) în patogeneza artritei, în contextul hipotiroidiei, deoarece terapia de substituție cu hormoni tiroidieni scade nivelul de TSH la valori normale și conduce la regresia artritei [12-14]. Studiile de concordanță pe gemeni, efectuate de Weetman A. (2009), au demonstrat că bolile tiroidiene autoimune (AITD) sunt mai raspândite la rudele pacienților afectați [15]. Rolul exact al genei care reduce toleranța imunitară și generarea de autoimunitate, rămâne, deocamdată, neclară [16].

Studiul efectuat de Oliva F. și coaut. (2013), a demonstrat că nivelul mărit al receptorilor nucleari izoformi $TR\alpha/\beta$, prezenți în banta tendoanelor sănătoase și patologice, nu este influențat de afecțiunile tiroidei. Însă, concentrațiile sporite de triiodotironină (T_3) și tiroxină (T_4), induc creșterea tenocitelor *in vitro* și blochează apoptoza în tenocitele sănătoase, izolate din tendon. Rămâne de clarificat rolul exact al hormonilor glandei tiroide pentru țesuturile tendoanelor și implicarea lor în rupturile de tendon, tendinopatii sau în procesele lor de cicatrizare. Dacă această asociere va fi confirmată definitiv, atunci evaluarea și tratamentul pacienților cu afecțiuni ale tendoanelor ar putea fi revizuită [17].

În mai multe studii, a fost demonstrată asocierea dintre AITD și tulburările autoimune non-organ-specifice, în special, artrita reumatoidă (RA), lupusul eritematos sistemic (LES) și sindromul Sjögren. A fost documentată o prevalență mai mare de autoanticorpi non-organ-specfici, în special, de anticorpi antinucleari (ANA) la pacienții cu AITD, care a variat de la 9% la 37% [18, 19]. Totodată, semnificația clinică a anticorpilor non-organ-specfici rămâne incertă [20-22].

Material și metode

În studiu au fost incluse 75 de articole științifice la temă, publicate în perioada 1961-2016 și selectate din baza de date *PubMed* (Serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului de Național de Sănătate al Statelor Unite; l. engl. *US National Library of Medicine, National Institute of Health*). Publicațiile au fost selectate în baza cuvintelor cheie: „hipotiroidie”, „aparat locomotor”, „artrită reumatoidă”. Pentru selecție avansată, au fost folosite următoarele filtre: lucrări publicate în ultimii 10 ani în limbile engleză, rusă, română. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni sau particularități clinice, diagnostice și terapeutice, au fost consultate surse adiționale de informație. După examinarea titlurilor articolelor obținute, au fost selectate cele care conțineau informații relevante despre hipotiroidia primară cu afectarea aparatului locomotor. Datele obținute au fost, ulterior, sistematizate.

Rezultate

Manifestările clinice reumatologice, produse în hipotiroidie sunt diverse și includ: poliartralgii („reumatism hipotiroidian”), lipsa de îndemănare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor [23], sindromul de canal carpian (mai rar, tarsian), artropatia degenerativă sau de tip acut (guta, condrocalcinosa), capsulita umărului, rigiditatea generalizată, miopatia hipotiroidiană [24, 25], osteoartroza deformantă secundară

TSH în the patho-genesis of arthritis in the context of hypothyroidism, because substitution therapy with thyroid hormones lead to a normalization in levels of the TSH and regression of arthritis [12-14]. Twin concordance studies held by Weetman A. (2009) proved that thyroid autoimmune disease (AITD) are more common among relatives of affected patients [15]. The exact role of the gene that reduces immune tolerance and generation of auto-immunity, remains so far unknown [16].

Oliva F. *et al.* (2013) proved that an elevated level of $TR\alpha/\beta$ isoform nuclear receptors, present in healthy and pathological tendons, is not influenced by thyroid diseases. However, elevated concentrations of triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) induce growth of tenocytes *in vitro* and block apoptosis in healthy tenocytes, isolated from tendons. It still has to be established the exact role of thyroid hormones for tendons and their implication in tendon ruptures, tendinopathies and processes of their cicatrization. If this association will be confirmed definitively, evaluation and treatment of patients with tendon diseases could be reviewed [17].

In several studies, the association between AITD and non-organ specific auto-immune diseases was demonstrated, especially rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjögren syndrome. A higher prevalence of non-organ specific auto-antibodies was documented, especially of anti-nuclear antibodies (ANA) in patients with AITD that varied between 9% and 37% [18, 19]. Meanwhile, clinical significance of non-organ specific auto-antibodies remains unknown [20-22].

Material and methods

In this study, 75 scientific articles regarding this subject were included, published between 1961 and 2016 and selected from *PubMed* data base (*US National Library of Medicine, National Institute of Health*). Publications were selected using the following key words: “hypothyroidism”, “locomotor apparatus”, “rheumatoid arthritis”. For advanced selection, following filters were used: information published during the last 10 years in English, Russian and Romanian languages. When needed, additional sources of information were used for consultation, for specification of entities or clinical, therapeutic, diagnostic peculiarities. After examining the titles of the obtained articles, articles that contained relevant information regarding primary hypothyroidism with affection of locomotor apparatus were selected. Further, obtained data was systematized.

Results

Clinical rheumatologic manifestations, cause by hypothyroidism are diverse and include: polyarthralgia (“hypothyroid rheumatism”), lack of fine motion skills [23], carpal tunnel syndrome (rarely tarsal tunnel syndrome), degenerative arthropathy, hypothyroid myopathy [24, 25], secondary deforming osteoarthritis [26], Dupuytren’s contracture, spring fingers (stenosing tenosynovitis) [27], as well as association with auto-immune diseases (rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, SLE, active chronic hepatitis, systemic scleroder-

[26], contractura Dupuytren, degetul „in resort” (tenosinovita stenoizantă a degetelor) [27], cât și asocierea hipotiroidiei cu bolile autoimune (artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, LES, hepatita cronică activă, sclerodermia sistemică, vitiligo), care pot domina tabloul clinic și servesc drept singura manifestare sau simptom al bolii [28]. S-a constatat faptul că persoanele de sex feminin care neglijează tratamentul antihipotiroidian dezvoltă de 3 ori mai frecvent artrită reumatoidă [29].

Conform Nasonova V. și coaut. (1997), unii pacienți cu hipotiroidie pot dezvolta slăbiciune a aparatului ligamentos al genunchiului și formarea chistului Baker [30]. Artropatia se întâlnește la 20-25% din pacienții cu mixidem [31] și se manifestă prin rigiditate, tumefierea articulațiilor, uneori apariția de efuziune în cavitatea articulară non-inflamatorie [30]. Manifestările reumatismale pot apărea chiar și la pacienții cu eutiroidie, dar, mai frecvent, la pacienții în hipotiroidie, în comparație cu persoanele fără afectări ale glandei tiroide [25].

Sindromul de tunel carpian

Conform Atroschi I. și coaut. (1999), prevalența sindromului de tunel carpian în populația generală este de 3,8% [32]. Totodată, Cakir M. și coaut. (2003), raportează cifra de 9,5% dintre pacienții cu boli tiroidiene, la care a fost constatat sindromul de tunel carpian, acest fenomen fiind mai frecvent întâlnit în rândul pacienților cu hipotiroidie (30,4%) [27]. Conform altor studii, sindromul de tunel carpian se întâlnește în aproximativ 30% dintre pacienții cu hipotiroidie [33, 34], femeile fiind afectate mai frecvent [35]. Conform Sabeen A. și coaut. (2010), sindromul de tunel carpian constă în comprimarea tendoanelor flexoare și a nervului median, care se deplasează prin tunelul carpian; pacienții prezintă, de obicei, durere, arsuri sau parestezii în aria de distribuție a nervului median (primele două degete și pe latura mediană a celui de al treilea). Aceste simptome se agravează, mai ales, pe timp de noapte sau la flexia încheieturii mâinii. În cazuri de efort fizic prelungit, pot apărea slăbiciuni sau atrofie a mușchiului tenar [36].

Sindromul de tunel tarsian

Conform studiilor efectuate de Parasca I. (2008), afectarea nervului medioplantar la pacienții cu hipotiroidie este observată mai rar [24]. În aceste cazuri, pacientul acuză dureri sub formă de arsuri și parestezii la nivelul halucelui, zonei plantare. De regulă, durerile sunt nocturne și pot iradia pe fața posterioară a gambei. Durerile se pot ameliora la mers [37]. Mecanismul compresiei constă în acumulările de glicozaminoglicani în țesuturile înconjurătoare [24, 38].

Contractura Dupuytren

O altă afecțiune reumatismală, observată de unii cercetători, este contractura Dupuytren, care se manifestă prin îngroșarea marcată a aponevrozei palmare, ratatinarea pielii, contracturi în flexie a degetelor inelar și cel mic, fără dureri [37, 39]. Conform Cakir M. și coaut. (2003), contractura Dupuytren apare la circa 21,7% dintre pacienți [27]. Bărbații sunt afectați de 7 ori mai frecvent decât femeile, mai cu seamă, cei cu vârsta peste 40 de ani [37].

Degetul în „resort”

Apare la circa 10% dintre pacienții cu hipotiroidism subclinic și corelează cu titrul anticorpilor anti-tireoperoxidază po-

ma, vitiligo) that can dominate the clinical picture and serve as the only manifestation of symptom of the disease [28]. It has been established that females that neglect their anti-hypothyroidism treatment develop 3 times more frequently rheumatoid arthritis [29].

According to Nasonova V et al. (1997), some patients with hypothyroidism may develop weakening of the ligamentary apparatus of the knee and Baker cyst formation [30]. Arthropathy is seen in 20-25% in patients with myxedema [31] that manifests through rigidity, joint tumefaction, and sometimes effusion in the non-inflammatory joint cavity [30]. Rheumatic manifestations may appear even in patients with euthyroidism, but most frequently in patients with hypothyroidism, compared with patients without thyroid affection [25].

Carpal tunnel syndrome

According to Atroschi I. et al (1999), the prevalence of carpal tunnel syndrome among general population is 3.8% [32]. At the same time, Cakir M. et al. (2003), reports a number of 9.5% among patients with thyroid disease, which have carpal tunnel syndrome, more often seen in patients with hypothyroidism (30.4%) [27]. According to other studies, carpal tunnel syndrome is seen in approximately 30% of patients with hypothyroidism [33, 34], women being affected more frequently [35]. Sabeen A. et al. (2010) states that the carpal tunnel syndrome consists of compressing of flexor tendons and median nerve, that go through the carpal tunnel; patients complain of pain, burning sensation and paresthesia in the distribution zone of the median nerve (first two fingers and the median side of the third finger). These symptoms worsen during night or during flexion of the hand joint. In cases of prolonged physical effort, sensation of weakness and atrophy of the thenar muscle may appear [36].

Tarsal tunnel syndrome

According to Parasca I. (2008), affection of the medioplantar nerve in patients with hypothyroidism is rarely seen [24]. In these cases, the patient complains of burning pain and paresthesia at the level of hallux and plantar zone. As a rule, pain occurs during the night and may irradiate to the posterior side of the calf. Pain may improve during walking [37]. The compression mechanism consists of accumulation of glycosaminoglycans in the surrounding tissue [24, 38].

Dupuytren's contracture

Another rheumatic pathology observed by some researchers is Dupuytren's contracture, that clinically manifests through a thickening of the palmar aponeurosis, skin ratatination (wrinkle), flexion contracture of the 4th and 5th fingers, without pain [37, 39]. According Cakir M. et al. (2003), Dupuytren's contracture appears in approximately 21.7% of patients [27]. Males are affected 7 times more frequently than females, especially after the age of 40 [37].

Spring finger (stenosing tenosynovitis)

This pathology appears in 10% of patients with subclinical hypothyroidism and correlates with the titer of Anti-TPO (anti thyroperoxidase antibodies) [27]. According to Rezus E. (2014), it is the most frequent cause of pain and disability at the level of hand. In this pathology, most often, tendons of the

zitivi (Anti-TPO) [27]. Conform Rezuș E. (2014), este cea mai frecventă cauză de durere și dizabilitate la nivelul mâinii. În această patologie, mai frecvent, sunt afectate tendoanele flexorilor degetelor II-V și flexorul lung al policelui. Se produce o tenosinovită, urmată de fibroză și constricția primului inel fibros care acoperă articulația metacarpo-falangiană. Alune-carea compromisă a tendonului determină durere și blocarea degetului în flexie, mai ales, dimineața. La mobilizare, se pot auzi crepitații [37].

Capsulita umărului

Conform Ionescu R. și coaut. (2006), Rezuș E. (2014), această afecțiune se caracterizează prin restricția dureroasă a mișcărilor în toate planurile, în absența modificărilor articulare. Progresia bolii include trei faze: faza dureroasă – debutul gradual al durerii difuze de umăr la mobilizare, iradiată, mai ales, la nivelul mușchiului trapez; faza adezivă – durerea devine mai puțin severă, nu mai apare în repaus sau în cursul nopții, dar persistă disconfortul și durerea la finalul mișcării; faza rezolutivă – durerea este mai puțin intensă, simptomul dominant este limitarea mișcărilor umărului.

Un indicator clinic util al prezenței afectării reumatismale la pacienții cu hipotiroidie este capsulita umărului, care se manifestă prin dureri la rotația externă pasivă a umărului [35, 37].

Conform datelor prezentate de Dorward B. și Schumacher H. (1975), suferințele articulare se manifestă, mai frecvent, prin redoare articulară matinală și eventuale epanșamente de tip degenerativ. Accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor din alte motive, în unele cazuri, pretează la confuzie cu artrita reumatoidă [40]. Rareori, artropatia este monoarticulară sau erozivă, interesând articulațiile interfalangiene, care imită o artroză severă [41, 42]. În unele cazuri, în lichidul sinovial al pacientului cu hipotiroidie se evidențiază cristale de pirofosfat de calciu dihidrat, însă, asocierea condrocalkinozei și manifestărilor ei acute (pseudoguta) nu este atât de frecventă, în comparație cu hiperparatiroidismul și hemocromatoza [43].

Există dispute asupra naturii întâmplătoare sau nu a asocierii dintre hipotiroidie și condrocalkinoză [40, 44, 45]. Conform McCarty D. (1988), prezența cristalelor de pirofosfat de calciu dihidrat în articulații se asociază, cel mai frecvent, hipotiroidiei și doar apoi hiperparatiroidismului, hemocromatozei, și, respectiv, hipofosfataziei [46]. S-a constatat că în hipotiroidia primară, în comparație cu populația generală, există, într-adevăr, o creștere atât a frecvenței hiperuricemiei, cât și a gutei. În hipotiroidie este afectat pool-ul renal, prin scăderea eliminării acidului uric. Hipotiroidia a fost suspectată și ca factor declanșator al atacului gutos [47], simptomatologia fiind atenuată datorită deprimării neutrofilelor [48].

După Bland J. și coaut. (1979), în hipotiroidie, de obicei, se afectează genunchii, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale, cât și metatarsofalangiene și talocrurale, fără prezența sinovitei inflamatorii [49]. La pacienții cu hipotiroidie, aceste afectări depind de hormonul de stimulare tiroidiană (TSH), care induce sinteza de acid hialuronic și proteoglicani [31, 49]. Cele mai multe cazuri de schimbări artropatice în hipotiroidie, la adult, implică genunchii și mâi-

flexors of the II-IV fingers and of the flexor pollicis longum. Tenosynovitis appears, followed by fibrosis and constriction of the first fibrous ring that covers the metacarpophalangeal (MCP) joint. Compromised sliding of the tendon determines pain and blocks the finger in flexion, especially in the morning. During mobilization, crepitations may be heard [37].

Shoulder capsulitis

According to Ionescu R. *et al.* (2006), Rezuș E. (2014), this pathology is characterized by painful restriction of movements in all planes, without joint modifications. Disease progression includes 3 phases: painful phase – gradual onset of diffuse pain in the shoulder during mobilization, irradiates, especially to the trapezium muscle; adhesive phase – pain becomes less severe, doesn't appear at rest or during night, but discomfort persists and pain at the end of the movement; resolving phase – pain is less intense, the dominant symptom is limitation in shoulder movement.

An useful clinical indicator of rheumatic affectation in patients with hypothyroidism is shoulder capsulitis that manifests through pain at passive external rotation of the shoulder [35, 37].

According to data presented by Dorward B and Schumacher H. (1975), joint sufferings are presented most often through morning stiffness and eventual degenerative effusions. Elevation of erythrocytes sedimentation rate caused by other reasons, in some cases, leads to confusion in rheumatoid arthritis [40]. Rarely, arthropathy affects only one joint or is erosive, usually affects interphalangeal joints, imitating severe arthrosis [41, 42]. In some cases, synovial liquid of the patient with hypothyroidism contains crystals of dehydrated calcium pyrophosphate, but, association of chondrocalcinosis and its acute manifestations (pseudo goiter) is rare compared with association between hyperparathyroidism with hemochromatosis [43].

Disputes exist regarding the accidental nature of the association between hypothyroidism and chondrocalcinosis [40, 44, 45]. According to McCarty D. (1988), presence of crystals of dehydrated calcium pyrophosphate, is associated most often with hypothyroidism and then with hyperparathyroidism, hemochromatosis and hypophosphatemia [46]. It has been established, that in primary hypothyroidism (compared to general population) there is indeed an elevation in the frequency of hyperuricemia and goiter as well. In hypothyroidism the renal pool is affected by decrease in elimination of uric acid. Hypothyroidism was suspected as a trigger factor of goiter attack [47], symptomatology being attenuated by neutrophils depression [48].

Bland J. *et al.* (1979) communicate that in hypothyroidism, usually the following joints are affected: knees, metacarpophalangeal and proximal interphalangeal, metatarsophalangeal and talocrural, without signs of inflammatory synovitis [49]. In patients with hypothyroidism, these signs depend on TSH that induces synthesis of hyaluronic acid and proteoglycans [31, 49]. Most of cases of arthropatic changes in hypothyroidism in adults imply knees and hands, in children – coxofemoral joint is more often affected [50]. Usually, in hypothyroidism,

nile; la copii este mai frecventă implicarea articulației șoldului și a epifizei capului femural [50]. De obicei, în hipotiroidie, palparea articulațiilor nu este dureroasă. Mai frecvent, are loc afectarea simetrică a genunchilor, articulațiilor radiocarpene, articulațiilor mici ale mâinilor (IFP și MCF) și articulațiilor metatarsofalangiene. În unele cazuri, a fost descrisă o artropatie distructivă cu localizare, în principal, în articulațiile interfalangiene proximale și, mai puțin, în articulațiile interfalangiene distale [30].

În osteoartrita secundară, pacienții prezintă durere de tip „mecanic”, redoare de inactivitate, limitarea mobilității, instabilitate articulară, crepitații și cracmente, evidențiate prin palparea sau audibile [26]. Durerea articulară la adulții cu hipotiroidie poate dezvălui o necroză osoasă aseptică. Rubinstein H. și Brooks M. (1977), au descris cinci pacienți cu hipotiroidie, evaluați pe o perioadă de timp de la 1 până la 16 ani, care au prezentat dureri articulare și care, mai târziu, au fost diagnosticați radiologic și histologic cu necroză osoasă aseptică. La trei pacienți au fost implicate oasele colului femural uni- sau bilateral și la doi – oasele carpiene (osul semilunar) [50]. O altă formă de manifestare a afectării reumatice în hipotiroidie este mixedemul pretibial, care se prezintă sub forma unor noduli nedureroși roz sau roșu deschis, de dimensiuni variabile, situați pe suprafața pretibială și care pot avea un aspect asemănător eritemului nodos [35].

Miopatia musculară (hipotiroidiană)

Conform Cruz M. și coaut. (1996), în această afecțiune, simptomele cele mai frecvente raportate de către pacienți sunt: dureri, crampe, rigiditate, fatigabilitate ușoară și slăbiciune musculară. La examenul fizic pot fi observate hipertrofie musculară, slăbiciune musculară proximală, întârzierea fazei de relaxare profundă a tendonului [51]. La momentul examinării inițiale, se observă o creștere a masei musculare a mai multor grupuri de mușchi, inclusiv trapez, deltoid, rectus capitis și gastrocnemian [28]. Rigiditatea sau slăbiciunea musculară în miopatie sunt difuze [52, 53]. Mialgiile generalizate, atunci când sunt însoțite de punctele trigger dureroase, pot sugera diagnosticul de fibromialgie, dar aceste simptome nespecifice pot prezenta, de asemenea, faza inițială a hipotiroidiei [54, 55]. Durerile musculare și senzația de „înțepenire” a mușchilor sunt frecvente și agravate de expunerea la frig [56]. O tulburare clinică rară de miopatie în hipotiroidia severă este sindromul Hoffman, care se manifestă prin rigiditate musculară severă, creșterea masei musculare (pseudohipertrofie), slăbiciune musculară variabilă, însoțite de niveluri ridicate ale creatinkinazei (CK) [57]. Conform rezultatelor studiilor realizate de Sabeen A. (2010), Hartl E. și coaut. (2001), miopatia musculară proximală (miopatia hipotiroidiană) se întâlnește în 25-79% de cazuri la pacienții adulți cu hipotiroidie primară [36, 58].

Diagnosticul

Conform rezultatelor raportate de Pojarov I. (2011), la pacienții cu hipotiroidie, în lipsa tratamentului, sunt detectate dereglări ale metabolismului calciului și anume, tendința de reducere a nivelului de calciu în sânge și excreția lui în urină.

joint palpation is not painful. In most of the cases joint affection is symmetrical and implies knees, radiocarpal joint, small joints of the hand (proximal interphalangeal – PIP, and metacarpophalangeal – MCP) and metatarsophalangeal. In some cases, destructive arthropathy with predominant localization in the proximal interphalangeal joints and less in distal interphalangeal joints [30].

In secondary osteoarthritis, patients complain of “mechanical” pain, inactivity stiffness, mobility limitation, joint instability, crepitations and crackles, seen at palpation or even audible [26]. Joint pain in adults with hypothyroidism can develop into aseptic bone necrosis. Rubinstein H. and Brook M. (1977) described 5 patients with hypothyroidism, evaluated for a period from 1 to 16 years that presented with joint pain and later, were radiologically and histologically diagnosed with aseptic bone necrosis. Three patients had affected uni- or bilateral femoral neck and two patients – carpal bones affected (semilunar bone) [50]. Another form of manifestation of rheumatic affection in hypothyroidism is pretibial myxedema that present as non-painful pink or light red nodules, of variable dimensions, situated on the pretibial surface that can have a similar aspect with erythematous nodule [35].

Muscular myopathy (hypothyroidian)

According to Cruz M. *et al.* (1996), in this pathology, frequently reported symptoms are: pain, cramps, rigidity, light fatigue and muscle weakness. Physical exam can reveal muscular hypertrophy, muscular proximal weakness, and delay in profound relaxation phase of the tendon [51]. At the moment of initial examination, a raise in muscular weight of several muscle group is noted, including trapezius, deltoid, rectus capitis and gastrocnemius muscles [28]. Muscular rigidity and weakness in myopathy are diffuse [52, 53]. Generalized myalgia, when accompanied by painful trigger points, can suggest the diagnosis of fibromyalgia, but these non-specific symptoms can be due to the initial phase of hypothyroidism [54, 55]. Muscular pain and the sensation of stiffness of muscles are frequent and get worse at cold exposure [56]. A rare clinical disorder of myopathy in severe hypothyroidism is Hoffman syndrome that manifests through severe muscular rigidity, increase in muscle weight (pseudo hypertrophy), and variable muscle weakness, accompanied by elevated levels of creatine kinase (CK) [57]. Research results of Sabeen A. (2010), Hartl E. *et al.* (2001), show that proximal muscular myopathy (hypothyroidism myopathy) is seen in 25-79% of cases in adult patients with primary hypothyroidism [36, 58].

Diagnosis

Pojarov I. (2011) noted that in patients with hypothyroidism without treatment, calcium metabolism is disturbed, namely hypocalcaemia and its excretion in urine. Meanwhile, elevated levels of parathormone and 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ [10]. Although some provocation tests for carpal tunnel syndrome is considered to be Tinel test (paresthesia in the first 2 fingers and on the median side of the third finger after percussion of the carpal tunnel) and paresthesia during Phalen test (flexion of the closed fist for at least 60 seconds) [37, 59].

Totodată, au fost constatate niveluri crescute ale parathormonului și $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-vitaminei D}_3$ [10]. Deși testele de provocare a simptomatologiei sindromului de canal carpian sunt considerate a fi testul Tinel (parestezii în primele două degete și pe latura mediană a celui de al treilea, după percutare asupra canalului carpian) și paresteziile la efectuarea testului Phalen (flectarea pumnului închis timp de cel puțin 60 de secunde) [37, 59]. Totuși, după părerea Chisholm J. (1981) și Kececi H., Degirmenci Y. (2006), standardul de aur pentru diagnosticare sunt studiile electrofiziologice [60, 61]. Se consideră că orice pacient cu sindrom de tunel carpian trebuie investigat pentru hipotiroidism [48, 62]. În sindromul de tunel tarsian, testul Tinel (percuția posterior de maleola internă determină apariția simptoamelor) poate fi pozitiv [35, 37].

În capsulita umărului, diagnosticul este, de obicei, clinic, puține anomalii de acest gen fiind descoperite la investigațiile imagistice. În aceste cazuri, radiografia este utilă pentru excluderea modificărilor artrozice avansate, tendinitei calcifiante sau neoplaziilor, iar prin ultrasonografie pot fi evidențiate: tenosinovita bicepsului, restricția mișcărilor și impingementul subacromial, secundar retracției capsulare [37]. În rezultatul unor cercetări recente, Groppa L. și coaut. (2014), au constatat că radiografia simplă este cel mai util mijloc imagistic în osteoartroză, atât pentru diagnostic cât și pentru urmărirea evoluției [26]. Lichidul sinovial este, de obicei, de tip neinflamator și extrem de vâscos, cu test Ropes negativ (nivel crescut de acid hialuronic și, uneori, cu cristale de pirofosfat de calciu) și celularitate săracă [35, 40].

La pacienții cu miopatie hipotiroidiană, de regulă, sunt crescute valorile enzimelor musculare serice (CK, mioglobina, lactat dehidrogenaza), fapt constatat la până la 90% dintre pacienții asimptomatici [63-65]. Deși, această creștere este, de obicei, ușoară (CK<1000 UI/L), în publicații deseori sunt raportate cazuri de polimiozită sau rabdomioliză, cu elevări dramatice ale CK [66, 67]. S-a constatat o corelație pozitivă dintre valorile crescute ale CK și nivelurile de TSH, însă această legătură nu a fost asociată cu gradul de slăbiciune musculară [33, 68]. Deși, electromiografia (EMG) este frecvent normală, totuși, ea prezintă un mijloc de diferențiere a miopatiei hipotiroidiene de alte miopatii. Trăsăturile caracteristice includ unde repetitive pozitive, activitate de inserție crescută și fibrilații [69, 70]. În biopsia musculară se observă atrofia fibrelor musculare de tip II, cu hipertrofie relativă a fibrelor musculare de tip I. Alte rezultate nespecifice includ: creșterea procentuală a fibrelor de tip I, prezența nucleelor internalizate și structuri asemănătoare celor nucleare [51, 71-73]. Reflexograma ahiliană este alungită (mai mult de 300 ms) în cazul încetinirii reflexelor tendinoase. Absorbțimetria cu fascicul dual de raze X (DEXA) poate identifica prezența osteopeniei sau osteoporozei [74].

Tratamentul

Conform Chisholm J. (1981) și Kececi H., Degirmenci Y. (2006), în sindromul de tunel carpian, tratamentul poate include opțiuni atât terapeutice cât și chirurgicale, cum ar fi injectarea de corticosteroizi sau decompresia canalului carpian

however, Chisholm J. (1981), Kececi H., Degirmenci Y. (2006) state that the golden standard for diagnosis are electrophysiological examination [60, 61]. It is considered that any patient with carpal tunnel syndrome must be investigated for hypothyroidism [48, 62]. In patients with tarsal tunnel syndrome the Tinel test might be positive (percussion posterior of the internal malleoli triggers symptoms) [35, 37].

In shoulder capsulitis, the diagnosis is usually clinic, and few abnormalities of this kind are discovered during imaging investigations. In these cases, X-ray is useful in order to exclude advanced joint modifications, calcifying tendinitis or neoplasia; ultrasound can show tenosynovitis of the biceps muscle, movement restriction and subacromial impingement, secondary to capsular retraction [37]. In recent studies, Groppa L. *et al.* (2014) established that simple X-ray is the most useful diagnostic investigation in osteoarthrosis, for diagnostic and for evolution monitoring purposes [26]. Synovial liquid is non-inflammatory in most of the cases and is extremely viscous, with negative Ropes test (elevated levels of hyaluronic acid, sometimes with crystals of calcium pyrophosphate) and poor cellularity [35, 40].

In patients with hypothyroidism myopathy, seric muscular enzymes are usually elevated (CK, myoglobin, lactate dehydrogenase), fact found in up to 90% of asymptomatic patients [63-65]. Although this elevation is slight (CK<1000 U/l), in literature, there are cases published of polymyositis or rhabdomyolysis, with dramatic elevations of CK [66, 67]. A positive correlation was established between high values of CK and TSH levels, but this correlation was not associated with the degree of muscular weakness [33, 68]. Even if the EMG (electromyography) is usually normal, it represents a way to differentiate the hypothyroidisms myopathy from other myopathies. Characteristic features include positive repetitive waves, elevated insertion activity and fibrillations [69, 70]. In muscular biopsy there can be noted atrophy of type II muscular fibers, a relative hypertrophy of type I muscle fibers. Other non-specific results include: percentage elevation of type I fibers, presence of internalized nuclei and structures nuclei-alike [51, 71-73]. Achilles reflexogenity is elongated (more than 300 msec) in cases of slowdown of tendinous reflexes. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) may identify presence of osteopenia or osteoporosis [74].

Treatment

According to Chisholm J. (1981) and Kececi H., Degirmenci Y. (2006), treatment of carpal tunnel syndrome may include both therapeutic and surgical options like corticosteroid injection or decompression of carpal tunnel by synovectomies in severe cases. The authors state that treatment of hypothyroidism ameliorated the evolution of the carpal tunnel syndrome in most of the cases [60, 61]. At the same time, Palumbo C. *et al.* (2000) reported clinical and electrophysiological manifestations in hypothyroidism that persisted even when patients came back to euthyroidism [75].

In tarsal tunnel syndrome there are options to include in the treatment local glucocorticosteroids in local infiltrations,

prin tenosinoviectomie, în cazurile severe. Conform autorilor menționați, tratamentul hipotiroidismului a ameliorat evoluția sindromului de tunel carpian în majoritatea cazurilor [60, 61]. Totodată, Palumbo C. și coaut. (2000), au raportat manifestări clinice și electrofiziologice în hipotiroidie care au persistat și după revenirea pacienților în stare de eutiroidie [75].

În sindromul de tunel tarsian, există încercări de a include complexul de tratament cu infiltrații locale cu glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), orteze, însă fără eficiență semnificativă. Tratamentul chirurgical cu decompresia canalului tarsian conduce la rezultate mai bune. În stadiile precoce ale capsulitei umărului, tratamentul include AINS pentru combaterea durerii și a restricțiilor de mișcare. Injecția intraarticulară de corticosteroizi este utilizată frecvent; durerea se reduce pe o perioadă de până la trei luni, dar nu are beneficii pe termen lung. În cazurile rezistente la tratamentul conservator, este recomandată capsulotomia artroscopică. În tratamentul contracturii Dupuytren, cazurile ușoare, rezultate bune au fost obținute prin proceduri cu căldură locală și utilizarea de mănuși protective, iar la pacienți cu forme dure-roase – proceduri, infiltrații intralezionale cu corticosteroizi. Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile cu deformări sau afectare funcțională.

În tratamentul tenosinovitei stenozante, au fost obținute rezultate pozitive prin aplicații locale calde și tratament antiinflamator. Totodată, ortezele care mențin în extensie degetul afectat în timpul nopții, previn blocarea matinală a acestuia [37].

În miopatia hipotiroidiană, rezultate bune au fost obținute prin tratament cu L-tiroxină peste aproximativ 6 luni [33, 65].

Prezentarea de caz

Pacienta E., 23 de ani, internată pe 26.10.15 în Secția de Artrologie a Spitalul Clinic Republican cu următoarele acuze: artralgie (frecvent ziua) în articulațiile mici ale mâinilor, în umeri (disconfort și durere la finalul mișcării) – bilateral, simetric; tumefacția articulațiilor IFP, MCF; redoare matinală ≥ 2 ore; fatigabilitate; lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor; edemul buzelor, pleoapelor; intoleranță la frig; creșterea în volum a glandei tiroide, cu precădere în ultimii doi ani; dereglarea ciclului menstrual. Intensitatea durerii, apreciată cu ajutorul scorului vizual-analogic, a fost cotate la 80-90 mm.

Din *istoricul bolii*: pacienta suferă de hipotiroidie de la vârsta de 14 ani, până recent – în evoluție naturală a bolii; nu a urmat tratament decât în ultimele 5 luni (tab. L-tiroxină, 50 $\mu\text{g}/\text{zi}$, duphaston, AINS). Manifestările articulare au apărut la un an de la debutul hipotiroidiei, cu localizare în articulațiile mici ale mâinii (IFP) și articulațiile coxofemorale, bilateral.

Antecedentele heredo-colaterale: mama, bunica de pe mamă suferă de hipotiroidie.

Examenul clinic: piele rece și uscată, păr uscat și fragil, unghii hipertrofice, hipotermie ($36,1^{\circ}\text{C}$). Glanda tiroidă, palpator, după OMS, gradul I (Figura 1). Numărul de articulații tumefiate – 5. Numărul de articulații dureroase – 8. Numărul de articulații cu sinovită – 2 (Figura 2).

NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), orthosis, but without significant efficiency. Surgical treatment with decompression of the tarsal tunnel leads to better results. In incipient stages of shoulder capsulitis, the treatment includes NSAIDs for pain relief and to fight movement restriction. Intra-articular injection of corticosteroids is frequently used; pain may be ameliorated for up to 3 months, but doesn't work for long term. In cases resistant to conservative treatment, arthroscopic capsulotomy is recommended. Good treatment results of mild cases of Dupuytren's contracture were obtained after local heat and use of protective gloves; and in severe cases – procedures, intralesional infiltrations with corticosteroids were used. Surgical treatment is indicated only in cases with deformities and functional limitations.

Stenosing tenosynovitis treatment obtained good results after warm local applications and anti-inflammatory treatment. At the same time, orthosis that maintain in extension the affected finger during the night have proven to prevent its morning blocking [37].

In hypothyroidism myopathy, good results were obtained after approximately 6 months of L-thyroxine [33, 65].

Case report

Patient E., aged 23, admitted on 26.10.15 in Department of Arthrology of the Republican Clinical Hospital with the following complaints: arthralgia (mostly during the day) in small joints of the hand, shoulder pain (discomfort and pain at the end of the movement) – bilateral, symmetric; joint tumefaction in PIP and MCP joints; morning stiffness $\geq 2\text{h}$; fatigue; recent lack of fine motor skills; edema of the lips, eye lids; cold intolerance; enlargement of the thyroid gland; menstrual cycle disturbances. Pain intensity, appreciated with the visual-analogical scale rated 80-90 mm.

Medical history: patient suffers from hypothyroidism since the age of 14, with natural history of the disease until now; she did not take medication except the last 5 months (L-thyroxine tablets 50 $\mu\text{g}/\text{day}$, duphaston, NSAIDs). Joint manifestations have appeared one year after hypothyroidism, affecting small joints of the hand (PIP joints), and bilateral coxofemoral joints.

Family medical history: mother, and grandmother on maternal line suffer from hypothyroidism.

Clinical examination: cold and dry skin, dry and fragile hair, hypertrophic nails, hypothermia ($36,1^{\circ}\text{C}$). Thyroid gland – grade 1 at palpation according to WHO (Figure 1). Number of joints with tumefaction – 5. Number of painful joints – 8. Number of joints with synovitis – 2 (Figure 2).

Laboratory tests: relevant at the moment of admission were the following: Free T_4 – 23.93 pmol/L, TSH – 0.045 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (normal values 0.270-4.2 $\mu\text{UI}/\text{mL}$), anti-TPO – 9.95 IU/mL, hemoglobine – 112 g/L, ESR – 15 mm/h, CRP – 11.29 mg/L, rheumatoid factor – 21.7 IU/mL, fibrinogen 5.6 mg/dL, anti-CCP antibodies >200 U/mL.

Hand X-ray show advanced juxta-articular osteoporosis, thinning of subchondral plaques, cystic formations in epiphyses of metacarpal bones, narrowing of space in carpal-radial

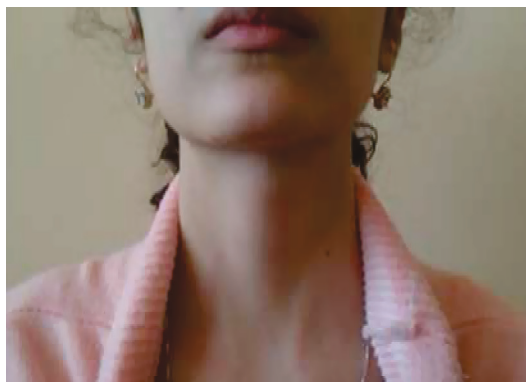


Fig. 1 Glanda tiroidă.

Fig. 1 Thyroid gland.



Fig. 2 Sinovită acută a articulațiilor IFP II a mâinii drepte și a IFP III a mâinii stângi.

Fig. 2 Acute synovitis of the II PIP joints of the right hand and III PIP joints of the left hand.



Fig. 3 Radiografia mâinilor.

Fig. 3 Hand X-ray.



Fig. 4 Radiografia plantelor.

Fig. 4 Leg X-ray.

Testele de laborator relevante la momentul internării au fost următoarele: FT₄ (tiroxina liberă) – 23,93 pmol/L, TSH – 0,045 μUI/mL (valori normale 0,270-4,20 μUI/mL), anti-TPO – 9,95 IU/mL, hemoglobina – 112 g/L, VSH – 15 mm/oră, PCR – 11,29 mg/L, factorul reumatoid 21,7 IU/mL, fibrinogenul – 5,6 mg/dL, anticorpi anti CCP >200 U/mL.

Radiografia mâinilor denotă osteoporoză juxta-articulară exprimată, subțierea plăcilor subcondrale, formațiuni chistice în epifizele metacarpienelor, îngustarea spațiilor în articulațiile carpo-radiale (Figura 3). *Radiografia plantelor* denotă osteoporoză exprimată a oaselor plantare (Figura 4). *Osteodensitometria DEXA* a regiunii lombare oferă un T-Score de [-2,3].

Diagnosticul. Hipotiroidie primară, cauzată de tiroidită autoimună gradul I. Artrită reumatoidă, poliartrită seropozitivă, evoluție lent-progresivă, gradul de activitate III, conform *Disease Activity Score*, DAS 28 – 4,95 puncte). Stadiul radiologic II, IFA II.

joints (Figure 3). *Leg X-ray* shows evident osteoporosis of the plantar bones (Figure 4). *Osteodensitometry* (DEXA) of the lumbar lesion shows a T-score of [-2.3].

Diagnosis. Primary hypothyroidism, caused by autoimmune thyroiditis grade I, rheumatoid arthritis, sero-positive polyarthritis, slow progressive evolution, IIIrd grade of activity according to *Disease Activity Score*, DAS 28-4.95 points). Radiological stage II, IFA II.

Treatment: leflunomide – 20 mg (basic DMARDs treatment), NSAIDs, glucocorticosteroids, small doses and hormonal substitution therapy – L-thyroxine, meanwhile, liver protective drugs (heptal) and gastro protection (famotidine).

After 7 days of treatment, evolution was favorable, with diminution of rheumatic symptoms (joint pain), mentioned upon admission. At discharge, morning stiffness was still present, but with following decrease.

Tratamentul: tablete leflunomide 20 mg (tratamentul de fond cu DMARDs), AINS, glucocorticoizi, doze mici, și tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni – L-tiroxină, totodată – hepatoprotectoare (heptral) și gastroprotectoare (famotidină).

După 7 zile de tratament, evoluția a fost favorabilă, cu diminuarea simptomatologiei reumatice (artralgilor), menționate la internare. La externare, se menținea redoarea matinală, însă, ulterior, cu evoluție în descreștere.

Discuții

Hipotiroidia este asociată, de multe ori, cu afectarea aparatului locomotor, inclusiv, cu artrita reumatoidă. Cunoașterea atât a alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie, cât și a semnelor și simptomelor clinice caracteristice alterărilor reumatice specifice, este importantă și necesară. Redoarea matinală cu durată minim de 1 oră, artrita a 3 sau mai multe arii articulare, artrita simetrică, artrita articulațiilor mâinilor, în special, a articulațiilor IFP, MCF sau radiocarpene, cu păstrarea celor IFD în RA la pacienții cu hipotiroidie, cât și rezultatul investigațiilor paraclinice (factorul reumatoid în serul sangvin, Ac- anti-CCP, PCR, VSH), modificările radiologice (osteoporoză și/sau eroziuni la nivelul articulațiilor afectate), orientează spre stabilirea unui diagnostic corect. Tratamentul cu DMARDs conduce la ameliorarea durerii, controlul inflamației, păstrarea și îmbunătățirea activității zilnice și previne distrucția progresivă a articulațiilor. În rezultat, se ameliorează semnificativ calitatea vieții pacientului. Totodată, reieșind din incidența înaltă și polimorfismul clinic al alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară, sunt necesare studii complexe, atât în scopul stabilirii diagnosticului exact al patologiei reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară, cât și în scopul optimizării tratamentelor disponibile.

Concluzii

- 1) Relația dintre hipotiroidie și modificările aparatului locomotor este semnificativă și are o importanță esențială în diagnosticul și tratamentul pacienților cu hipotiroidie.
- 2) Frecvența ridicată a asocierii hipotiroidiei cu diverse manifestări osteoarticulare sugerează necesitatea investigațiilor suplimentare de laborator (PCR, factorul reumatoid în serul sangvin, anticorpii anti-CCP, acidul uric în ser, 1,25-(OH)₂-vitamina D₃, calciul în ser, fosfataza alcalină), instrumentale (radiografia și ultrasonografia articulațiilor afectate, absorbtimetria cu fascicul dual de raze X, DEXA), pentru excluderea bolilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie.
- 3) Se recomandă căutarea sistematică a patologiei glandei tiroide, în special – a hipotiroidiei, la pacienții cu modificări osteoarticulare.
- 4) Rezultatele studiului susțin ipoteza că tabloul clinic și cel paraclinic oferă indicatori importanți pentru diagnosticarea artritei reumatoide la pacienții cu hipotiroidie, precum și pentru diferențierea RA de alte poliartropatii. Acești indicatori sunt: redoarea matinală cu durată minim de 1 oră, artrita a 3 sau mai multe arii articulare, ar-

Discussions

Hypothyroidism is associated many times with locomotor apparatus affection, including rheumatoid arthritis. It is important and useful to know rheumatic alterations in patients with hypothyroidism, as well as characteristic clinical signs and symptoms of specific rheumatic alterations. Morning stiffness of a minimum one hour duration, arthritis of 3 or more joints, symmetrical arthritis, arthritis of hand joints (especially of PIP, MCP or radio-carpal joints) respecting distal interphalangeal joints in RA in patients with hypothyroidism, as well as paraclinical results (seric rheumatoid factor, anti-CCP antibodies, PCR, ESR), radiological modifications (osteoporosis and/or erosions at the level of affected joints), guides to a correct diagnosis. Treatment with DMARDs leads to pain relief, inflammation control, keeping and improving of daily activities and prevent progressive destruction of the joints. As a results, patient quality of life improves. At the same time, taking in consideration the high incidence and high clinical polymorphism or rheumatic alterations in patients with primary hypothyroidism, complex studies are required in order to set the correct diagnosis of the rheumatic pathology in patients with primary hypothyroidism, as well as to optimize available treatment.

Conclusions

- 1) Relation between hypothyroidism and locomotor apparatus modifications is significant and has an essential importance in diagnostics and treatment of patients with hypothyroidism.
- 2) High frequency of the association between hypothyroidism with different osteo-articular manifestations suggests the need of supplementary laboratory investigations (PCR, seric rheumatoid factor, anti-CCP antibodies, seric uric acid, 1,25-(OH)₂-vitamin D₃, serum calcium, alkaline phosphatase), instrumental investigations (X-ray and ultrasound of the affected joints, dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA), in order to exclude rheumatic diseases in patients with hypothyroidism.
- 3) It is recommended to search systematically for thyroid pathology, especially of hypothyroidism, in patients with osteo-articular modifications.
- 4) The results of the study sustain the hypothesis that the clinical and paraclinical presentation offer important indicators for diagnostication of the rheumatoid arthritis in patients with hypothyroidism, as well as differentiation of RA from other poly-arthropathies. These indicators are: morning stiffness of a minimum one hour duration, arthritis of 3 or more joints, symmetrical arthritis, and arthritis of hand joints (especially of PIP, MCP or radio-carpal joints) respecting distal interphalangeal joints.

trita simetrică, artrita articulațiilor mâinilor, în special, a articulațiilor IFP, MCF sau radiocarpene, cu păstrarea celor IFD.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interests.

Authors' contribution

Authors have contributed equally in elaboration and writing of the article.

Referințe / references

- Abrams J, Grundy S. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J. Lipid Res.*, 1981; 22 (2): 323-38.
- Vudu L. Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul și terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 4 (45): 197.
- Abrams J, Grundy S. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J. Lipid Res.*, 1981; 22 (2): 323-38.
- Muraviova G., Devlicamova F. Neuromuscular complications of thyroid diseases. *Practical Medicine*, 2013 (publicație online) <http://mfvt.ru/nervno-myshechnye-oslozhneniya-pri-zabol-evaniyax-shhitovidnoj-zhelezy>
- Hollowell J., Staehling N., Flanders W. *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 489-99.
- Bjoro T, Holmen J., Kruger O. *et al.* Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur. J. Endocrinol.*, 2000; 143: 639-47.
- Surks M., Ortiz E., Daniels G. *et al.* Subclinical Thyroid Disease. *JAMA*, 2004; 291 (2): 228-38.
- Anestiadi Z. Epidemiologia patologiei glandei tiroide în Republica Moldova. *Arta Medica. Ediție specială*, 2007; 263-64.
- Jacobs-Kosmin D., DeHoratius R. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005; 17 (1): 64-9.
- Pojarov I. The defeat of the musculoskeletal system in diseases of the thyroid gland. *Med-Info. World News Health.*, 2011; <http://med-info.ru/content/view/444>.
- Alakes K., Rammohan R., Dalia C. Rheumatic manifestations in primary hypothyroidism. *Indian Journal of Rheumatology*, 2013; 8 (1): 8-13.
- Gillan M., Scofield R., Harley J. Hashimoto's thyroiditis presenting as bilateral knee arthropathy. *J. Okla. State Med. Assoc.*, 2002; 95: 323-5.
- Longato L., Tarocco R., Anania A. *et al.* Arthropathies and thyroid diseases. *Minerva Endocrinol.*, 2004; 29: 55-62.
- Chaabouni L., Ben Hadj Y., Frini S. *et al.* Rheumatologic manifestations of hypothyroidism. *Tunis Med.*, 2004; 82 (6): 479-83.
- Weetman A. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Horm. Metab. Res.*, 2009; 41: 421-5.
- Cho J., Gregersen P. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365 (17): 1612-23.
- Oliva F, Berardi A., Misiti S. *et al.* Thyroid hormones enhance growth and counteract apoptosis in human tenocytes isolated from rotator cuff tendons. *Cell Death and Disease*, 2013; 4: 705.
- Soy M., Guldiken S., Arikan E. *et al.* Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol. Int.*, 2007; 27: 575-7.
- Atzeni F, Doria A., Ghirardello A. *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity*, 2008; 41: 111-5.
- Tektonidou M., Anapliotou M., Vlachoyiannopoulos P. *et al.* Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1159-61.
- Lazúrová I, Benhatchi K., Rovenský J. *et al.* Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two sided analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009; 1173: 211-6.
- Biró E., Szekanez Z., Czirják L. *et al.* Association of systemic and thyroid autoimmune disease. *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25: 240-5.
- Zbranca E., Mogoș V., Găleşanu C. *et al.* Endocrinologie clinică. *Ediția Cutia Pandorei* 1997; 81.
- Parasca I. Manifestări reumatologice în bolile tiroidei. *Revista Română de Reumatologie*, 2008; <https://www.emcb.ro/article.php?story=20080630153417977>
- Tagoe C., Zeron A., Khattri S. Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease. *J. Rheumatol.*, 2012; 39 (6): 1125-29.
- Groppa L., Rotaru L., Agachi S. *et al.* Reumatologie și Nefrologie. Chișinău, *Centrul Editorial-Poligrafic Medicina*, 2014; 133: 143-147.
- Cakir M., Samanci N., Balci N. *et al.* Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2003; 59 (2): 162-7.
- Irwin K., Levey G. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch. Intern. Med.*, 1984; 144: 123-8.
- Tretiac S., Hriseanovici V. Modern methods of treatment of hypothyroidism. Minsk: *Belarusian State Medical University*, 2011.
- Nasonova V., Bunciuc N. Rheumatic diseases. Guidelines for doctors. *Medicine*, 1997; 520 p.
- Kudrevatseva I., Dolgaleva A. Rheumatic mask endocrine pathology. Accessed on: <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/endocr.htm>.
- Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R. *et al.* Prevalence of carpal

- tunnel syndrome in a general population. *JAMA*, 1999; 282 (2): 153-8.
33. Duyff R., Van den Bosch J., Laman D. *et al.* Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*, 2000; 68 (6): 750-5.
 34. Eslamian F., Bahrami A., Aghamohammadzadeh N. *et al.* Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2011; 28 (3): 323-8.
 35. Ionescu R., Abobului M., Bălănescu A. *et al.* Esențialul în reumatologie. *Editura Medicală Amaltea*, 2006; pp. 566-567, 623.
 36. Sabeen A., Allan G. Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. *Rheumatic Disease Clinic*, 2010; 36 (4): 637-646.
 37. Rezuș E. Reumatologie. *Editura „Gr. T. Popa”*, UMF Iași, 2014; pp. 259, 260, 263-264, 269.
 38. Purnell D., Daly D., Lipscomb P. Carpal-tunnel syndrome associated with myxedema. *Arch. Intern. Med.*, 1961; 108: 751-756.
 39. Rotaru L., Groppa L., Deseatnicova E. Cercetarea aparatului musculoscheletar. *Indicație metodică*, Chișinău, 2010; p. 19.
 40. Dorwart B., Schumacher H. Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study. *Am. J. Med.*, 1975; 59 (6): 780-790.
 41. Gerster J., Valceschini P. Destructive arthropathy of fingers in primary hypothyroidism without chondrocalcinosis. Report of 3 cases. *J. Rheumatol.*, 1992; 19: 637-641.
 42. Shiroky J. Destructive arthropathy of primary hypothyroidism. *J. Rheumatol.*, 1993; 20: 1629-1630.
 43. Waltuck J. Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. *Bull. Rheum. Dis.*, 2001; 49: 11.
 44. Alexander G., Dieppe P., Doherty M. *et al.* Pyrophosphate arthropathy. A study of metabolic associations and laboratory data. *Ann. Rheum. Dis.*, 1982; 41: 377-381.
 45. Job-Deslandre C., Menkes C., Guinot M. *et al.* Does hypothyroidism increase the prevalence of chondrocalcinosis? *Br. J. Rheumatol.*, 1993; 32 (3): 197-198.
 46. McCarty D. Crystal identification in human synovial fluids. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 1988; 14: 253-267.
 47. Gregoline P., Peshoff M., Terepal M. Gout and hypothyroidism. *Am. Podiat. Med. Assn.*, 1997; 87: 394-396.
 48. Igwe R., Kleerekoper M. Bone and joint abnormalities in thyroid disorders. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M. eds. *Rheumatology. Mosby*, 2003; 1973-1975.
 49. Bland J., Frymoyer J., Newberg A. *et al.* Rheumatic syndromes in endocrine disease. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1979; 9: 23-65.
 50. Rubinstein H., Brooks M. Aseptic necrosis of bone in myxedema. *Ann. Int. Med.*, 1977; 87: 580-581.
 51. Cruz M., Tendrich M., Vaisman M. *et al.* Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 1996; 54 (1): 12-8.
 52. Astrom K., Kugelberg E., Muller R. Hypothyroid myopathy. *Arch. Neurol.*, 1961; 5: 472-482.
 53. Fessel W. Myopathy of hypothyroidism. *Ann. Rheum. Dis.*, 1968; 27: 590-596.
 54. Wilke W., Sheeler L., Makarowski W. Hypothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *J. Rheum.*, 1981; 8: 626-631.
 55. Carette S., Lefrancois L. Fibrositis and Primal' Hypothyroidism. *J. Rheumatol.*, 1988; 15: 1418-1421.
 56. Grigorie D. Endocrinologia clinică. Ediția a II-a revizuită și adăugită. *Editura universitară „Carol Davila”, București*, 2008; 119 p.
 57. Klein I., Parker M., Shebert R. *et al.* Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome. *Am. J. Med.*, 1981; 70 (4): 891-4.
 58. Hartl E., Finsterer J., Grossegger C. *et al.* Relationship between thyroid function and skeletal muscle in subclinical and overt hypothyroidism. *Endocrinologist*, 2001; 11: 217-21.
 59. Katz J., Larson M., Sabra A. *et al.* The carpal tunnel syndrome: diagnostic utility of the history and physical examination findings. *Ann. Intern. Med.*, 1990; 112 (5): 321-7.
 60. Chisholm J. Hypothyroidism: a rare cause of the bilateral carpal tunnel syndrome – a case report and a review of the literature. *J. Natl. Med. Assoc.*, 1981; 73 (11): 1082-5.
 61. Kececi H., Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol. Clin.*, 2006; 36 (2): 79-83.
 62. Sergent J. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Ruddy S., Harris E., Sledge C., editors. *Kelleys Textbook of Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB Company*, 2001; 1581-1583.
 63. Graig F., Ross G. Serum creatine-phosphokinase in thyroid disease. *Metabolism*, 1963; 12: 57-9.
 64. Griffiths P. Serum enzymes in diseases of the thyroid gland. *J. Clin. Pathol.*, 1965; 18 (5): 660-3.
 65. Giampietro O., Clerico A., Buzzigoli G. *et al.* Detection of hypothyroid myopathy by measurement of various serum muscle markers – myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase and their isoenzymes. Correlations with thyroid hormone levels (free and total) and clinical usefulness. *Horm. Res.*, 1984; 19 (4): 232-42.
 66. Madariaga M. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid*, 2002; 12 (4): 331-6.
 67. Scott K., Simmons Z., Boyer P. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve*, 2002; 26 (1): 141-4.
 68. McKeran R., Ward P., Slavin G. *et al.* Central nuclear counts in muscle fibres before and during treatment in hypothyroid myopathy. *J. Clin. Pathol.*, 1979; 32 (3): 229-33.
 69. Scarpalezos S., Lygidakis C., Papageorgiou C. *et al.* Neural and muscular manifestations of hypothyroidism. *Arch. Neurol.*, 1973; 29 (3): 140-4.
 70. Norris F., Panner B. Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical, and ultrastructural observations. *Arch. Neurol.*, 1966; 14 (6): 574-89.
 71. Khaleeli A., Griffith D., Edwards R. The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1983; 19 (3): 365-76.
 72. Evans R., Watanabe I., Singer P. Central changes in hypothyroid myopathy: a case report. *Muscle Nerve*, 1990; 13 (10): 952-6.
 73. Ono S., Inouye K., Mannen T. Myopathology of hypothyroid myopathy. Some new observations. *J. Neurol. Sci.*, 1987; 77 (2-3): 237-48.
 74. Anestiadi Z., Zota L., Vudu L. *et al.* Hipotiroidia. Protocol clinic național. Chișinău, 2010; p. 4, 19.
 75. Palumbo C., Szabo R., Olmsted S. The effects of hypothyroidism and thyroid replacement on the development of carpal tunnel syndrome. *J. Hand Surg. Am.* 2000; 25 (4): 734-9.