

HİPOTİROİDİK HASTALARDA KREATİN FOSFOKİNAZ YÜKSEKLİĞİ

Sema YARMAN, Ayşe ÇIKIM, Neslihan KURTULMUŞ*

ÖZET

Hipotiroidi miyopatisinin yüksek serum kreatin fosfokinaz (CPK) değerleri ile birlikte olduğu bilinmektedir. Ancak dikkati çekecek yükseklikteki CPK değerleri nadirdir. Bu çalışmanın amacı 46 hipotiroidik hastada CPK düzeylerini gözden geçirmek ve bunların tiroid fonksiyonları ile ilişkisini değerlendirmektir. Hastaların %50'sinde (23/46) CPK değerleri yüksek bulunmuştur. Serum CPK değerleri bu hastaların 11 'inde 2000 IU/L üzerinde, ve bunların da dördünde aşırı yüksek (>5000IU/L) değerlerdedir. Yüksek serum CPK değerleri ile tirootropin (TSH) arasında pozitif bir ilişki bulunmasına rağmen, bu ilişki yaş, Anti TPO ve tiroid hormonları ile CPK arasında bulunamamıştır. L-Tiroksin tedavisinden sonra CPK düzeyleri de azalarak normale inmiştir. Sonuç olarak, aşikar hipotiroidi de CPK değerleri çok yüksek bulunabilir, bu nedenle mutlaka tiroid fonksiyon testleri ile hipotiroid miyopati diğer metabolik myopatilerden dışlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, miyopati, kreatin fosfokinaz

SUMMARY

Elevated serum creatine phosphokinase levels in patients with hypothyroidism. Overt hypothyroidism is known to be associated with increased serum creatine phosphokinase (CPK) levels. A strikingly elevated CPK level was unusual. The aim of this study was to investigate the levels of CPK and evaluate the correlations between CPK levels and age, Anti-TPO, thyroid functions in patients with hypothyroidism. Serum CPK levels were elevated in 50% (23/46) of the patients. In eleven of 23 (23.9%), serum CPK levels were over 2000 IU/L, and a significant elevation in CPK levels (>5000 IU/L) was observed in four of them. Although there was a positive correlation between CPK and thyrotropin (TSH) levels, no significant correlation between CPK and thyroid hormones, Anti-TPO, and age. After L-thyroxine therapy, CPK levels gradually decreased to normal. It is concluded that overt hypothyroidism may be associated with highly elevated CPK levels, and hypothyroid myopathy must be excluded from the other metabolic myopathy by assessing thyroid function tests.

Key words: Hypothyroidism, myopathy, creatine phosphokinase

GİRİŞ

Hipotiroidik hastalarda serum kreatin fosfokinaz (CPK) değerleri genellikle normal değer aralığında veya normalin üst sınırını hafifçe geçmektedir (8). Ancak hipotiroidi miyopatisinde nadiren çok yüksek serum CPK değerleri de bildirilmiştir (5,18). Genellikle hipotiroidi miyopatisinde bildirilen serum CPK yüksekliği 5000 U/l altında bulunmaktadır (4). Bu çalışmada polikliniğimizden izlenmekte olan 46 Hashimoto hipotiroidili hastanın serum CPK değerleri araştırılmış

ve tiroid hormonları ile olan ilişkisine bakılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmaya endokrinoloji poliklinimizden Hashimoto hipotiroidisi tanısı konan ve başlangıç serum CPK değeri bulunan 46 hasta (37K / 9E) dahil edilmiştir. Hastalarımızın yaş ortalaması 46.71 ± 14.17 yıldır (13-78). Tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH ve ANTI-TPO)

Mecmuaya geldiği tarih: 16.10.2002

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet ve Metabolizma Beslenme Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

endokrinoloji laboratuvarımızda (RIA yöntemi ile), serum CPK enzimi (normal=20-220 U/l) ve CPK- miyokard izoenzimi (CPK-MB, normal=total CPK değerinin %5'nin altı) tayinleri klinik biyokimya laboratuvarımızda (Technicon DAX-72 autoanalizyer kullanılarak) yapılmıştır. Hashimoto hipotiroidisi tanısı klinik muayene ve tiroid hormon düzeylerine göre konulmuştur. Hipotiroid miyopatisinde semptomlar nonspesifik olmakla birlikte hafif (yorgunluk ve simetrik proksimal kas güçsüzlüğü), orta (egzersiz intoleransı) ve ağır (istirahatte kas ağrıları ve kas krampları) olmak üzere gruplandırılmış ve diğer metabolik miyopati nedenlerinin ayırdedebilmesi için CPK değeri çok yüksek olanların nörolojik muayenesi yapılmıştır⁽¹⁰⁾. Serum CPK değerleri literatürde bildirilen vakaların CPK değerlerine dayanarak gruplandırılmıştır^(4,8,18). Veriler SPSS PC paket programı ile Pearson korelasyonu kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 46.71±104.17 yıldır (yaş aralığı 13-78). Yakınmaları arasında

bulunan kas güçsüzlüğü hastaların hepsinde mevcuttu. Hastaların miyopati semptomları hafif (n: 30; % 62,5), orta (n: 10; % 21,7) ve ağır (n: 6; %13,4) derecelerdeydi. Başlangıç tiroid fonksiyon testleri aşikar Hashimoto hipotiroidisini göstermekteydi (ortalama ± SD; Tablo 1).

Hastaların %50'sinde (23/46, yaş aralığı 13-64 yıl) serum CPK değeri normal bulunmuştur (ort. 101±56 U/l, değer aralığı 12-215;). Hastaların diğer %50'sinde (yaş aralığı 30-78 yıl) serum CPK değerleri yüksektir ve bu vakalar, CPK değerlerine göre 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 2).

Grup 3'deki 4 hastada bulunan CPK yüksekliği normalin 25-33 katıdır. Bu hastaların nörolojik muayeneleri ve EMG sonuçları primer metabolik miyopatileri ekarte edemediğinden, hastaların mevcut yakınmalarının ve CPK yüksekliğinin hipotiroidi miyopatisine bağlı olduğu görülmüştür. İlave olarak CPK-MB' lerinin normal bulunması da miyokard iskemisini dışlamıştır. Bu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların (n=46) tiroid hormonları ve tiroid otoantikör değerleri (ort ± SD)

TSH =	75,431 ± 34,203 μ IU/m	(N = 0,4-4,40)
TT3 =	0,51 ± 0,32 ng/ml	(N = 0,8-2)
sT4 =	3,67 ± 3,1 pmol/l	(N = 12-22)
Anti-TPO =	4142,06 ± 4591,79 IU/ml	(N<35)

Tablo 2. Serum CPK değerlerine göre hastaların gruplandırılması.

CPK (N=20-220 U/l)	Grup 1 (220-999 U/l)	Grup 2 (1000-1999 U/l)	Grup 3 (≥2000 U/l)
Olgu sayısı (%)	8/23 (17.4)	4/23 (8.7)	11*/23 (23.9)
min - maks	246-985	1061-1352	2220-7297
Ort ±SD	522.5±215.94	1216.5±127.96	4330.8 ±1835.8

*4 111'ünde CPK >5000 U/l (değer aralığı 5450- 7297 U/l).

Tablo 3. Serum CPK değeri aşırı yüksek (> 5000 U/l) olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta	Yaş / Cins	TSH (0,4-4,4µIU/l)	Anti-TPO (<35 IU/L)	CPK (20-220 U/l)
1.	30/K	81.7	1492	5450
2.	46/E	76	12564	6333
3.	30/K	78	5120	6353
4.	56/E	110	10580	7297

Tüm hastaların başlangıç TSH ve CPK değerleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur (Pearson korelasyonu, $r:0,310$ ve $p:0,038$) (Şekil 1). Ancak Anti TPO ile CPK, tiroid hormonları ile CPK ve yaş ile CPK arasında benzer anlamlı ilişki bulunamamıştır.

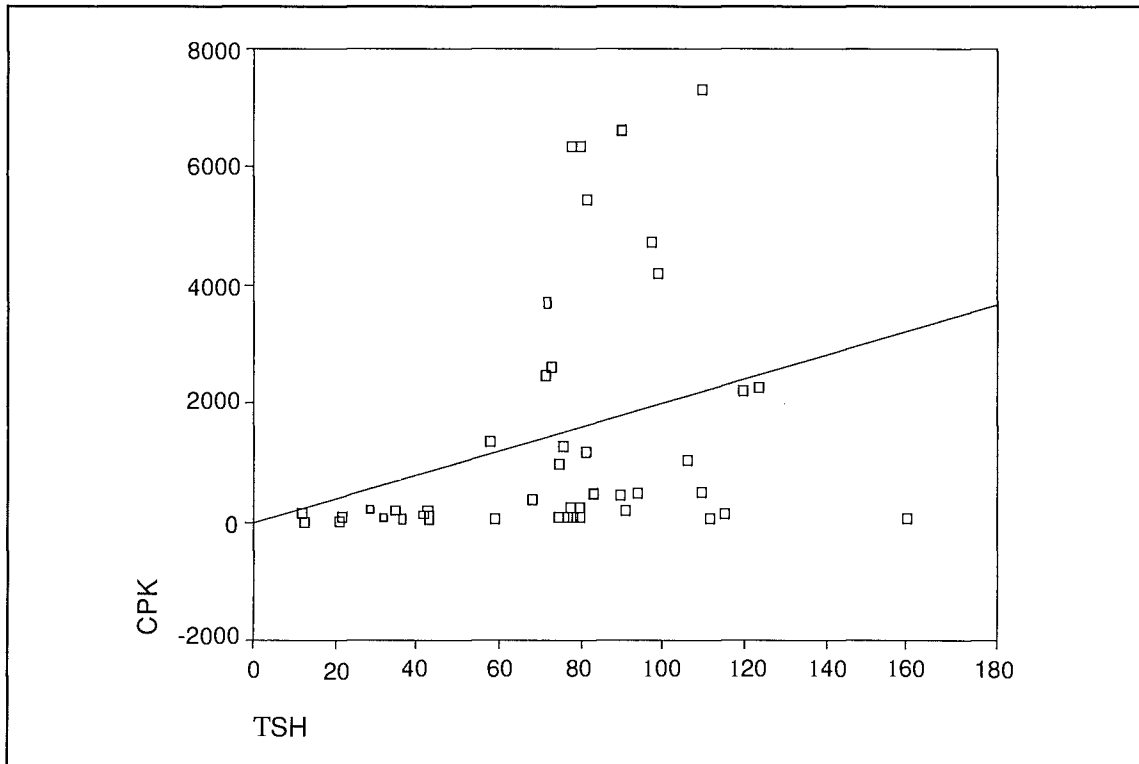
Yaşları dikkate alınarak L-Tiroksin replasman dozu ayarlanan hastaların ötiroid olma süreleri oldukça farklı bulunmuştur (aralığı 12-52 hafta, ort. 26 hafta). Başlangıç CPK değerleri hipotiroidi miyopatisine atfedildi-

ğinden ötiroidi sağlandığında kontrol edilmiş ve normal değer aralığına indiği gözlenmiştir (ort. 85 ± 51 U/l).

TARTIŞMA

Serum CPK değerini yükselten miyokard infarktüsü, kas travmaları, müsküler distrofiler, polimyojit, ağır egzersiz, rabdomiyoliz, serebral infarktüs gibi olaylar arasında hipotiroidi miyopatisi de yer almaktadır (4,9,17). Hipotiroid hastalardaki CPK yüksesliğinin

Şekil 1. Hastaların (n=46) TSH ve CPK değerlerin arasındaki anlamlı ilişki



mekanizması kesin bilinmemekle birlikte birkaç teori ileri sürülmektedir. CPK kliren- sinin azalması, "CPK-activating factor" var- lığı, kas membranının geçirgenliğinin artışı, ATP eksikliğinden dolayı kastan CPK salı- nımının artması ve hipotermi bunlar arasın- dadır (1,6,8,14,16). Hipotiroidi miyopatisindeki kas güçsüzlüğü, kramplar, miyödem, kas at- rofileri veya hipertrofilerinin serum CPK yüksekliği ile çoğu kez pozitif ilişki göster- diği, bu hastaların % 30-90'mda serum CPK değerlerinin hafifçe yükseldiği bilinmektedir (10,11). Ancak hipotiroidi miyopatisinde nor- malin 100 katma yükselen CPK değeri de bulunmaktadır (18). Bu çalışmada değişik de- recelerde miyopatisi bulunan hastaların %50'sinde, serum CPK yüksekliği tesbit edilmiştir. Del Palacio ve arkadaşlarının (3) çalışmasında CPK yüksekliği %70 olarak bildirilmiştir. Bizim sonucumuz da literatür- le uygunluk göstermektedir.

Mevcut bazı yayınlarda hipotiroidi miyopa- tisinde normalin 17 ila160 katına yükselebilen CPK değerleri bildirilmiştir (4,8,18). Has- talarımız arasında en yüksek serum CPK de- ğeri (7297 U/l) normalin 33 katına ulaşmak- tadır. Serum CPK değerinin 2000 U/l 'nin üzerinde bulunması halinde ayırıcı tanıya girmesi gereken patolojik durumlar, nöro- müsküler hastalıklar ve miyokard iskemisi- dir (4,12). Serum CPK- izoenzim tayini ile hastalığın iskelet veya kalp kasına ait oldu- ğu gösterilebilmektedir (8,15). Bu nedenle CPK değeri çok yüksek olan hastalarımızda miyokard patolojisi CPK-MB normal bulu- narak dışlanmıştır. Bunun yanında nörolojik muayene ve EMG bulguları da diğer meta- bolik miyopatileri dışlamıştır ve hastanın tipik fizik muayene bulguları ve anamnezi, sekonder miyopatilerden, hipotiroidi miyo- patisini desteklemektedir. Nadir olarak hipo- tiroidi rabdomiyoliz ile ortaya çıkabilir, an- cak bu hastalarda CPK değerleri >50000 U/l dir ve idrar renginde rabdomiyolize özgü koyulaşma (miyoglobini) görülür (10).

Çalışmamızda serum CPK değeri istatistiki olarak TSH ile anlamlı pozitif bir ilişki gös- terirken, tiroid hormonları ve Anti-TPO ile anlamlı bir ilişkisi göstermemiştir. Hipotiro- idi miyopatisinde serum tiroid hormonları ile CPK düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı del Palacio ve arkadaşları (3) tara- fından bildirilmiştir. Oysa Beyer (2) ve arka- daşları aşikar hipotiroidide CPK ve TSH arasındaki pozitif ilişkinin daha düşük oran- da CPK ve tiroid hormonları arasında da bu- lunduğunu, hatta bu pozitif ilişkinin subkli- nik hipotiroidi de tayin edilebildiğini bildir- mişlerdir. Benzer şekilde CPK ve tiroid hor- monları arasındaki belirgin ilişki Giampietro ve arkadaşlarının (7) 10 hipotiroidik hasta- sında gösterilmiştir. Görüldüğü gibi litera- türde bu konu ile ilişkili çalışmalar farklı so- nuçlar vermektedir.

Hastalarımızdaki yüksek serum CPK de ğer- lerinin L-tiroksin replasman tedavisi ile düş- me eğilimi göstermesi hipotiroid miyopati- nin indirek bir bulgusudur. Literatürde CPK değerinin normale dönme süresinin ortalama 2-12 hafta arasında olduğu belirtilmekte- dir(4,12). Çalışmamızda ise bu süre 12-52 hafta arasındadır. Bu farkın çalışmamızdaki yaş aralığının geniş olması (13-78 yıl) nede- niyle başlangıç replasman dozunun farklılık göstermesinden kaynaklandığı düşünülmek- tedir.

Sonuç olarak hipotiroidik hastalarda tipik miyopati yakınmaları bulunmasa bile çok yüksek CPK değerlerinin görülebileceği bu nedenle mutlaka tiroid fonksiyon testlerinin bakılmasının hastayı kas biyopsisi gibi inva- ziv girişimlerden koruyacağı kanısına varıl- mıştır.

KAYNAKLAR

1. Bantle JP, Dillman WH, Oppenheimer JH, Bingham C, Runger GC : Common clinical indices of thyroid hor- mone action: relationships to serum free- 3,5,3 prime triio- dotyronine concentrations and estimated nuclear occu- pancy. J Clin Endocrinol Metab 50:286 (1980).

2. Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkine N, Cogan E, Fuss MJ : Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 8: 1029 (1998).
3. Del Palacio A, Trueba JL, Cabello A, et ali.: Hypothyroid myopathy. Clinico-pathologic study of 20 cases. *An Med Interna* 7:115 (1990).
4. Finsterer J, Stollberger C, Grossenger C, Kroiss A : Hypothyroid myopathy with unusually high serum creatine kinase values. *Horm Res* 52:205 (1999).
5. Fleisher G, McConahey W, Pankow M: Serum creatine kinase, lactic dehydrogenase, and glutamic-oxalacetic transaminase in thyroid diseases and pregnancy. *Mayo Clinic Proc* 40:300 (1965).
6. Giampietro O, Boni C, Carpi A, Buzzigoli G : Monitoring of the serum levels of muscle enzymes during replacement therapy in hypothyroidism with myopathy. *J Nucl Med Allied Sci* 25:211 (1981).
7. Giampietro O, Clerico A, Buzzigoli G, Del Chicca MG, Boni C, Carpi A : 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* 19:232 (1984).
8. Goldman J, Matz R, Mortimer R: High elevations of creatine phosphokinase in hypothyroidism. *JAMA* 238:325 (1977).
9. Hochberg MC, Koppes GM, Edwards CQ, Barnes HV, Arnett FC Jr : Hypothyroidism presenting as a polymyositis-like syndrome. Report of two cases. *Arthritis Rheum* 19:1363 (1976).
10. Horak HA, Pourmand R. Endocrine myopathies. *Neurol Clin* 2000;18(1):203-213
11. Klein I, Mantell P, Parker M, et al.: Resolution of abnormal muscle enzymes in hypothyroidism. *Am J Med Sci* 279:159 (1980).
12. Lemar HJ, West GS, Garrett CR, Hofeeldt FD: Covert hypothyroidism presenting as a cardiovascular event. *Am J Med* 91: 549 (1991).
13. Lengfelder W, Kihm WD: Differential diagnosis of creatine kinase elevation: hypothyroid myopathy (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 106:304 (1981).
14. Mascree M, Biswakumar B, Valmikinathan K. Serum factors influencing creatine phosphokinase: in vitro studies using diffusates. *J Neurol Sci* 25:389 (1975).
15. Miyamoto T, Nagasaka A, Kato K, et ali.: Immunoreactive creatine kinase-MB and creatine kinase isoenzyme concentrations during treatment of hypothyroid patients. *Eur J Chem Clin Biochem* 32: 589 (1994).
16. Nagamine M, Furukawa I: Increased activities of serum enzymes predominating in heart muscle in patients with hypothyroidism: report of two cases. *Jpn Circ J* 36:47(1972).
17. Rosalki SB. Serum enzymes in disease of skeletal muscle. *Clin Lab Med* 9:767 (1989).
18. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ: Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve* 26:141 (2002).