

Persönliche PDF-Datei für

Volker Nehls

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Osteoarthropathien und Myopathien bei Schilddrüsenerkrankungen

Dtsch Med Wochenschr 2018; 143:
1174–1180

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2018 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Osteoarthropathien und Myopathien bei Schilddrüsenerkrankungen

Volker Nehls

Triiodthyronin (T3) ist unverzichtbar für die Entwicklung des muskuloskelettalen Systems [1]. Sowohl bei der Hyperthyreose als auch Hypothyreose kommt es zu krankhaften Veränderungen an Knochen, Gelenken und Muskeln, am häufigsten Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow. Neue Konzepte und Vorstellungen in der molekularen Thyreologie fließen zunehmend in die Therapie ein und müssen in der internistischen Praxis Berücksichtigung finden.

Grundlagen

Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse konstituiert sich aus dem im Hypothalamus gebildeten Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), das in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens die Sekretion von Thyreotropin (Thyreoida-stimulierendes Hormon, TSH) stimuliert. TSH wirkt über den TSH-Rezeptor (TSHR) auf Follikel epithelzellen der Schilddrüse und stimuliert Proliferation und Hormonsynthese. Während Tetraiodthyronin (Thyroxin, T4) nahezu ausschließlich in der Schilddrüse hergestellt wird, entsteht der größte Teil des zirkulierenden T3 durch eine Deiodination von T4 in peripheren Geweben. T4 wird über spezialisierte Membrantransportproteine in die Zielzellen aufgenommen und intrazellulär durch die Deiodinase 2 (DIO2) zu aktivem T3 deiodiert. T3 wird entweder durch die Deiodinase 3 (DIO3) zu inaktivem Diodthyronin (T2) oder inaktivem reverse T3 (rT3) metabolisiert, oder aber es bindet an den Rezeptor für Schilddrüsenhormon (TR), der als T3-aktivierbarer Transkriptionsfaktor die T3-abhängige Genexpression steuert [2].

Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR) werden in unterschiedlichen Isoformen exprimiert: Während Muskel-, Knochen- und Knorpelgewebe überwiegend durch TR- α reguliert wird, exprimieren Immunzellen (Granulozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen) sowohl TR- α als auch TR- β . Über viele Jahre blieb unverstanden, wie der unterschiedliche Bedarf der Organe an Schilddrüsenhormon gedeckt werden kann, obwohl die Konzentration von T4 und T3 im Blut in engen Grenzen konstant gehalten wird. Die Lösung des Rätsels lautete schließlich: „Deiodierung“. Die in der Membran des endoplasmatischen Retikulums verankerte DIO2 und die unter normoxischen Bedingungen in die Plasmamembran integrierte DIO3, regulieren konkurrierend die intrazelluläre Konzentration von T3. DIO2 bildet T3 aus T4 und erhöht so die intrazelluläre Menge an aktivem Schilddrüsenhormon, im Extremfall bis zu einer „intrazellulären Hyperthyreose“;

der Gegenspieler DIO3 inaktiviert T3 und begünstigt so die Herbeiführung einer „intrazellulären Hypothyreose“. Tatsächlich ist das Konzept der lokoregionalen Schilddrüsenhormonstörungen in der Forschung längst etabliert und trägt zunehmend zu einem besseren Verständnis verschiedener Erkrankungen bei.

Die über den TSH-Wert definierte systemische Euthyreose bedeutet also keinesfalls, dass in allen Geweben und Organen „euthyreote Verhältnisse“ herrschen.

Merke

Vielmehr wissen wir heute, dass eine lokale Hyper- oder Hypothyreose, durch eine Fehlregulation der DIO2- oder DIO3-Aktivität, zu einer Symptombildung im betroffenen Gewebe führen kann.

Bevor die daraus entstehende Pathophysiologie abgehandelt wird, sollte noch darauf hingewiesen werden, dass die Selbstbestimmung der Gewebe in Fragen der T3-Produktion vor allem eine protektive Funktion hat, nämlich sensible Organe vor einem deletären Mangel oder Überschuss an T3 zu beschützen. So wird beispielsweise das Gehirn, vermittelt durch eine sehr effektive intrazelluläre DIO2, selbst bei einer ausgeprägten systemischen Hypothyreose noch ausreichend mit T3 versorgt.

Osteologische Aspekte von Schilddrüsenfunktionsstörungen

T3 beschleunigt den Knochenstoffwechsel, stimuliert direkt und indirekt über verschiedene biochemische Signalwege die Proliferation, Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten und erhöht so die Expression von Osteokalzin und alkalischer Phosphatase. Osteoklasten werden überwiegend indirekt aktiviert, u. a. durch Interleukin-6, das in Osteoblasten durch T3 induziert wird, mit

der Konsequenz eines Nettoverlustes an Knochensubstanz unter den Bedingungen der Hyperthyreose [1].

Friedrich von Recklinghausen beschrieb 1891 als einer der Ersten das Auftreten von Knochenbrüchen infolge einer Thyreotoxikose [3]. Heute wissen wir, dass auch eine andauernde subklinische Hyperthyreose (TSH supprimiert, fT3 und fT4 im Normbereich) zu einer signifikanten Erhöhung des Frakturrisikos führt. Selbst innerhalb des gegebenen TSH-Referenzbereichs kann das Frakturrisiko jüngsten Metaanalysen zufolge stratifiziert werden. So geht ein TSH-Wert im niedrigen Normbereich (0,45 bis 0,99 mIU/L) mit einem signifikant höheren Risiko einher, eine Schenkelhalsfraktur zu erleiden als ein TSH-Bereich im mittleren Normbereich (TSH 1,50 bis 2,49 mIU/L; [4]).

Merke

Mit dem Ziel der Frakturprävention, sollten vor allem ältere Patientinnen und Patienten mit Osteoporose eher auf einen hoch-normalen TSH-Wert eingestellt werden als auf einen Wert im niedrigeren Referenzbereich.

Hyperthyreose und Kalzium

Bei einer manifesten Hyperthyreose kommt es durch die erhöhte Aktivität von Osteoklasten in 10–20% der Fälle zu einer Hyperkalzämie, die aber meist nur mit einer milden Erhöhung des Serumkalziums einhergeht. Vereinzelt wurden jedoch auch erhebliche Anstiege beschrieben, bis hin zur hyperkalzämischen Krise. Klinisches Symptom ist vor allem eine Muskelschwäche. Im Gegensatz zur Hyperkalzämie infolge eines primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) geben Patienten mit einer Hyperkalzämie bei Hyperthyreose nur selten Arthralgien und Knochenschmerzen an. Einzelne Fälle mit Arthralgien und Arthritiden mit Besserung unter thyreostatischer Medikation wurden jedoch beschrieben. Wenn eine Hyperthyreose mit Gelenkschwellungen einhergeht, sollte auch an einen Hypokortisolismus gedacht werden, da der Umsatz von natürlichen und synthetischen Glukokortikoiden durch T3 stimuliert wird (s. auch „Schilddrüsenhormon und Inflammation“).

Merke

Parathormon ist bei der T3-induzierten Hyperkalzämie regelhaft erniedrigt, Interleukin-6 kann durch Stimulation von Osteoblasten erhöht sein.

Die Sanierung der Hyperthyreose führt gelegentlich zu einem „hungry bone“-Syndrom, mit Hypokalzämie und Muskelkrämpfen. Während der Rekonvaleszenz kommt es nach thyreoablativer Behandlung bei bis zu 20% der Patienten zu einer Erhöhung des intakten Parathormons, die Wochen bis Monate andauern kann. Niedrig-normale Serumkalziumwerte erlauben hier die Abgrenzung zu

einem koinzidenten pHPT, der sehr selten gemeinsam mit einer Hyperthyreose angetroffen werden kann.

CRPS und lokales Deiodinasesystem

Das lokale Deiodinasesystem des Knochens besitzt möglicherweise pathophysiologische Relevanz für lokalisierte Knochenerkrankungen wie z. B. Transiente Osteoporose oder Morbus Sudeck (Algodystrophie), heute als Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS) bezeichnet. Das in der Regel nach Frakturen auftretende CRPS führt zu einer stark schmerzhaften und andauernden Schwellung der betroffenen Extremität, zu einer raschen Entkalkung des Knochens sowie zu Störungen der Durchblutung und Sudomotorik als Ausdruck einer Dysautonomie. Eine zentrale Rolle in der Ätiopathogenese des CRPS spielt das autonome Nervensystem, wenngleich eine einfache Überfunktion des Sympathikus heute nicht mehr als ursächlich angesehen wird [5].

Merke

Möglicherweise spielen Autoantikörper mit Affinität zu adrenergen Rezeptoren eine Rolle, die bei CRPS-Patienten nachgewiesen wurden.

Aus sympathischen Nervenendigungen freigesetztes Noradrenalin bindet über β_2 -Adrenozeptoren an Osteoblasten und führt über die Aktivierung der Adenylatzyklase zu einer Erhöhung des intrazellulären „second messenger“ cAMP. Zyklisches AMP wiederum ist ein wichtiger positiver Regulator der DIO2-Aktivität und führt auf diese Weise zu einer vermehrten Produktion an T3 [2]. Es bleibt abzuwarten, ob frühere Berichte über eine mögliche Triggerung von Algodystrophien durch eine Radiojodtherapie bei Basedow-Thyreotoxikose künftig durch die Bestätigung einer lokalen Hyperthyreose mit einem pathobiochemischen Fundament versehen werden [5].

Diabetes mellitus Typ 2 und Schilddrüse

Der Typ-2-Diabetes mellitus führt in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer und der Stoffwechseleinstellung zu einer gestörten Mikroarchitektur des Knochens, zu einer signifikanten Erhöhung des Frakturrisikos und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Arthrosen [6, 7]. Auch für die mit der Insulinresistenz assoziierten Osteoarthropathie gibt es interessante Verbindungen zum Schilddrüsenhormonsystem. Statistisch ist der Typ-2-Diabetes mellitus, neben einer Sympathikusaktivierung, auch mit erhöhten Entzündungsparametern verbunden und gilt daher zunehmend als inflammatorisch geprägte metabolische Erkrankung. Auf Ebene der metabolisch geschädigten Einzelzelle kommt es zu einem vermehrten Anfall defekter Proteine, die im endoplasmatischen Reti-

kulum (ER) entweder „repariert“ werden können oder abgebaut werden müssen. Ist das ER aufgrund einer zu großen Anzahl defekter Proteine überfordert („ER-Stress“), wird ein Stoffwechselweg aktiviert (UPF: „unfolded protein response“), der u. a. zu einer Drosselung des Zellstoffwechsels führt. Wichtiger Bestandteil der UPF ist die Reduktion der intrazellulären DIO2-Aktivität und somit die Herbeiführung einer intrazellulären Hypothyreose [8]. Über diesen Stoffwechselweg sowie über inflammatorische Signale (s. u.) könnte der Diabetes mellitus zu einer lokoregionalen T3-Verarmung führen, und diese lokale Hypothyreose könnte schließlich über parakrine Effekte auf Knorpel und Knochen zur Entwicklung einer diabetischen Osteoarthropathie beitragen.

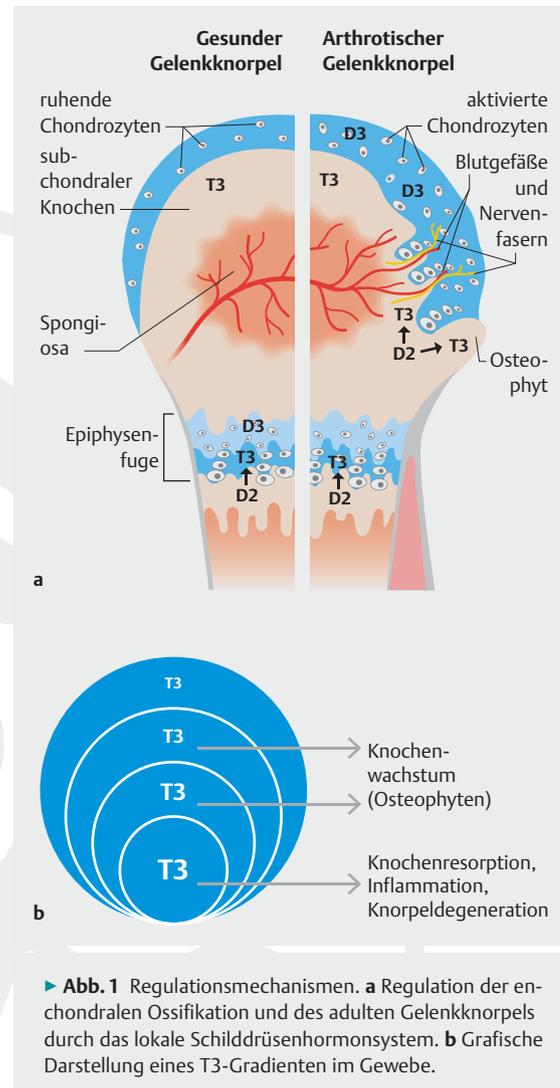
Inflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 werden in erhöhter Konzentration bei Insulinresistenzsyndromen nachgewiesen.

Merke

Für Interleukin-6 wurde gezeigt, dass dieses entzündungsfördernde Schlüsselmolekül die DIO2 hemmt und die DIO3 stimuliert und so zu einer Abnahme des T3 beiträgt [9].

Bei hochentzündlichen Erkrankungen kommt es dadurch zur Entwicklung des sogenannten Low-T3-Syndroms (Non-Thyroidal Illness Syndrome, NTIS). Auf lokaler Ebene, z. B. in entzündlichem Gewebe bei Arthritis oder aktivierter Arthrose, ist mit einer auf den Ort der Entzündung beschränkten Unterversorgung mit T3 zu rechnen. Diese lokale Hypothyreose ist immunologisch sinnvoll und verhindert, da T3 überwiegend proinflammatorische Effekte zeigt, eine überschießende Entzündung. Andererseits ist es durchaus möglich, dass eine über längere Zeit bestehende lokale Hypothyreose zu einer Schädigung des Gelenkknorpels und des angrenzenden Knochens beiträgt.

Auch eine lokale Hyperthyreose lässt sich aus den pathobiochemischen Prozessen bei metabolischen Erkrankungen ableiten, vermittelt zum Teil über einen Anstieg der Sympathikusaktivität. Noradrenalin stimuliert die intrazelluläre Adenylatzyklase und führt über cAMP zu einer erhöhten Aktivität der DIO2 und zu einer intrazellulären Hyperthyreose. Die klinische Symptomatik des McCune-Albright-Syndroms (Fibröse Dysplasie) wird durch eine aktivierende Mutation des GNAS-Gens ausgelöst. Als Folge der Mutation kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung der Adenylatzyklase mit Anstieg des intrazellulären cAMP und Aktivierung der DIO2. Häufig leiden die betroffenen Patienten deshalb an den Folgen einer T3-Thyreotoxikose, die im Kindesalter über längere Zeit auch okkult verlaufen kann und möglicherweise am vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfugen beteiligt ist. Die krankhaften Umbauprozesse des Knochens können daher partiell mit der cAMP-vermittelten pathologischen Signaltransduktion erklärt werden. Zusätzlich stimuliert



cAMP inflammatorische Zytokine wie Interleukin-6, das wahrscheinlich ebenfalls am Abbau von Knochensubstanz beim McCune-Albright-Syndrom beteiligt ist.

Wie bei der Fibrösen Dysplasie könnte eine adrenerg vermittelte Induktion der cAMP-Signalgebung, auch bei metabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, zu einer Stimulation der DIO2 und dadurch zu pathologischen Veränderungen am Knochen und im Gelenkknorpel führen.

Schilddrüsenhormon und Arthrose

Die pathophysiologischen Veränderungen bei der Arthrose zeigen interessante Parallelen zu den zellulären Vorgängen bei der enchondralen Ossifikation, die das Längenwachstum in den Epiphysenfugen steuert (► **Abb. 1**).

Merke

Schilddrüsenhormon ist von entscheidender Bedeutung für das Längenwachstum und den Strukturhalt des Gelenkknorpels.

Durch die enzymatische Aktivität der Deiodinase 2 (D2) wird aus T4 das aktive Schilddrüsenhormon T3 gebildet. T3 stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten der Epiphysenfuge. Konzentrationsabhängig kommt es zur Hypertrophie der Zellen und schließlich zur Apoptose. Freiwerdende Wachstumsfaktoren führen zum Einwachsen eines kapillarisierten Mesenchyms in die basale Schicht der Epiphysenfuge; Osteoblasten und Osteoklasten wandeln die Knorpelmatrix schließlich in den primären Geflechtknochen um. Sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose beeinträchtigen das Längenwachstum. Wichtig für eine geregelte Wachstumsdynamik ist wahrscheinlich die Entwicklung eines zeitlich wie räumlich exakt regulierten Konzentrationsgradienten von T3 im Knorpelgewebe. Osteoblasten aus dem subchondralen Knochen bilden DIO2 und generieren so T3, das parakrin vor allem auf die basalen Zonen der Epiphysenfuge einwirkt. Chondrozyten mit mehr Distanz zu subchondralen Osteoblasten bilden nach aktuellen Erkenntnissen deutlich mehr DIO3 als DIO2 und schaffen sich so eine niedrigere T3-Konzentration, die eine vorschnelle terminale Differenzierung verhindert (► **Abb. 1a**). Im adulten Gelenk ist die T3-generierende Deiodinase Typ 2 vor allem in Osteoblasten des subchondralen Knochens aktiv. Das dort entstehende aktive Schilddrüsenhormon wird im Knorpel durch die von Chondrozyten gebildete Deiodinase 3 inaktiviert. Auf diese Weise könnte es dort, wo hohe lokale T3-Konzentrationen auftreten, zu einem osteokatabolen Effekt kommen, während in den Randbezirken des T3-Gradienten Knorpelzellproliferation und Knochenwachstum gefördert wird. Durch T3-Konzentrationsgradienten im subchondralen Knochen und Gelenkknorpel könnte die Umverteilung von Knochengewebe bei der Arthrose erklärt werden, mit Verlust von Knochengewebe im Zentrum und Anlagerung neuen Knochens in der Peripherie (► **Abb. 2**).

Transgene Ratten mit einer auf Knorpelzellen beschränkten Überexpression von DIO2 zeigen eine akzelerierte Destruktion von Knorpelgewebe mit Entwicklung schwerer Arthrosen [10]. Transgene Mäuse, denen das DIO2-Gen fehlt, zeigen unter forcierter Belastung der Gelenke eine geringere Arthroseentwicklung als die Wildtypmäuse mit intakter DIO2 [11]. Zugleich demonstriert die DIO2 Knockout-Maus allerdings auch die Wichtigkeit von T3 für die Knochengesundheit. Die Tiere bauen weniger, aber stärker mineralisiertes Knochengewebe auf, das spröder ist und leichter bricht [1]. Menschlicher Knorpel aus arthrotisch veränderten Gelenken zeigt eine erhöhte DIO2-Expression; das Gen für die DIO2 wurde als wichtiges Suszeptibilitäts-gen für die Arthrose erkannt [12].



► **Abb. 2** Heberden-Bouchard-Fingerpolyarthrose im Röntgenbild. Ein überschießendes Knochenwachstum (Sternchen) führt zu den charakteristischen „möwenschwingenartigen“ knöchernen Ausziehungen an End- und Mittelgelenken. Ausdünnung der Knochensubstanz subchondral (gerahmte Pfeile), im Extremfall Verlust der subchondralen Knochenlamelle (weißer Pfeil).

Wie fast alle Zellen bilden Chondrozyten fingerartige Membranausstülpungen aus, sogenannte primäre Zilien. Diese Zellorganellen sind über Adhäsionsmoleküle mit der Extrazellulärmatrix verbunden und enthalten ein Gerüst aus Mikrotubuli. Primäre Zilien sind wichtig für die Mechanotransduktion, d. h. die Umwandlung mechanischer Signale in biochemische Signale des Zellinneren. Gelenke bleiben nur gesund, wenn sie bewegt werden. Dieser zur Arthrose führende Prozess wird mit großer Wahrscheinlichkeit durch das intrazelluläre Deiodinasesystem mitbestimmt. Die Belastung des Gelenkes führt über eine Bewegung innerhalb der Knorpelzellschicht zu einer relativen Auslenkung der primären Zilien. Dieser Reiz führt zu einer intrazellulären Aktivierung von Signalmolekülen wie z. B. Hedgehog [13]. Über die Hedgehog-Signalgebung und andere Botenstoffe wird die DIO2 nach aktueller Anschauung gehemmt und die DIO3 aktiviert, mit dem Resultat einer T3-Reduktion [2]. Als Resultat könnte es zu einer bewegungsabhängigen Reduktion der intra- und parazellulären T3-Konzentration und zu einer Inhibition der terminalen Differenzierung von Chondrozyten in der Reservezone kommen.

Merke

Eine systemische Hypothyreose begünstigt die Entwicklung von Arthrosen. Bei höhergradigem Schilddrüsenhormonmangel können sich entzündlich imponierende Gelenkschwellungen mit Bildung von Gelenkergüssen entwickeln.

Die Gelenkflüssigkeit zeigt sich in der Analyse dann viskös und nicht-entzündlich. Beschrieben wurden auch erosive Arthrosen von Fingermittegelenken mit Rekonstitution unter Thyroxinsubstitution.

Schilddrüsenhormon und Inflammation

Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, Granulozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen und Lymphozyten werden rezeptorabhängig durch Schilddrüsenhormon aktiviert. Proinflammatorische Effekte wurden sowohl für die hyperthyreote wie für die hypothyreote Stoffwechsellage beschrieben [14]. DIO3 als das T3-abbauende Enzym hat offenbar eine spezifische zusätzliche Funktion im Immunsystem. Granulozyten von DIO3-Knockout-Mäusen zeigen eine verminderte Fähigkeit, Bakterien abzutöten. Erklärt wird dies mit einer verringerten Produktion freien Iodids, das für die intrazelluläre Herstellung der bakteriziden Hypoiodsäure (HIO) gebraucht wird.

Eine hyperthyreote Stoffwechsellage führt über die Stimulation der oxidativen Phosphorylierung in Mitochondrien zu einem verstärkten Anfall reaktiver Sauerstoffspezies und somit zu oxidativem Stress [15]. NF- κ B ist ein wichtiger proinflammatorischer Transkriptionsfaktor, der durch reaktive Sauerstoffspezies stimuliert wird. NF- κ B wirkt entzündungsfördernd zum einen direkt über die Induktion von entzündungsfördernden Zytokinen, andererseits indirekt über eine Transrepression des Glukokortikoidrezeptors, mit dem Resultat einer Kortisonresistenz. Der Kortisonbedarf erhöht sich bei einer Hyperthyreose weiterhin durch einen erhöhten Kortisolumsatz [16]. Die Halbwertszeit natürlicher und synthetischer Glukokortikoide verkürzt sich in der Hyperthyreose, bei Basedow-Thyreotoxikosen wurden trotz erhaltener Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde z. T. stark erniedrigte Kortisolwerte beschrieben [17].

T3 fördert in Makrophagen die Ausbildung des proinflammatorischen M1-Phänotyps und bringt Dendritische Zellen dazu, sich in antigenpräsentierende Zellen zu differenzieren und die zytotoxische T-Zell-Reaktion zu verstärken [14]. Es ist wahrscheinlich, dass diese Zusammenhänge nicht nur für das ganze System, sondern auch für einzelne Gewebe gelten. So ist zu erwarten, dass eine lokale Hyperthyreose in subchondralen Zellen sowohl Chondrozyten stimuliert und die Umwandlung von Knorpel- in Knochengewebe fördert, als auch am Ort des Geschehens Immunzellen aktiviert und die Cortisonwirkung am Gelenk abschwächt.

Schilddrüse und Skelettmuskulatur

T4 wird über Membrantransportproteine in die Skelettmuskelzelle aufgenommen und intrazellulär durch die DIO2 zu T3 aktiviert. Schilddrüsenhormon ist unverzichtbar für die embryonale Muskelentwicklung und die Funktion der adulten Skelettmuskulatur [18].

Skelettmuskelzellen regenerieren sich aus muskelspezifischen Stammzellen, den sogenannten Satellitenzellen, lokalisiert zwischen Muskelfasermembran und Basallamina. Wie bei der terminalen Differenzierung von Chondrozyten wird auch die terminale Differenzierung von Myoblasten durch Schilddrüsenhormon reguliert. Proliferierende und noch nicht zu adulten Myoblasten ausdifferenzierte Satellitenzellen exprimieren viel DIO3 und halten so die intrazelluläre Konzentration an T3 niedrig. Im Verlauf der terminalen Differenzierung kommt es zu einer Herunterregulation der DIO3 und zu einer Aktivierung der DIO2. Die intrazellulär steigende Konzentration an aktivem Schilddrüsenhormon stimuliert schließlich zusammen mit mehreren Transkriptionsfaktoren die terminale Differenzierung zur nicht mehr teilungsfähigen ausgereiften Muskelzelle [18].

Schilddrüsenhormon fördert die Transformation von den langsam und ausdauernd arbeitenden Typ-1-Muskelfasern („slow twitch“) zu den schnellen Typ-2-Fasern („fast twitch“), die ihre Energie überwiegend aus der Glykolyse beziehen. Untersuchungen an Mäusen zeigten, dass Typ-2-Fasern eine geringere DIO2-Aktivität aufweisen als Typ-1-Fasern. Histologisch wurde bei Fällen von chronischer thyreotoxischer Myopathie eine starke Zunahme der weißen Typ-2-Fasern auf Kosten der Mitochondrienreichen Typ-1-Fasern beschrieben.

Bis zu 80 % der Patienten mit Hyperthyreose geben eine Muskelschwäche an, während die Hypothyreose vor allem durch ein Gefühl der Muskelversteifung und durch Muskelkrämpfe gekennzeichnet ist. Manifeste Hypothyreosen gehen häufig mit einem Anstieg der Kreatinkinase (CK) im Serum einher, im Extremfall kann es bis zur Rhabdomyolyse kommen. Die Kombination von Muskelschwäche, Pseudohypertrophie und CK-Erhöhung bei Hypothyreose wird nach dem Erstbeschreiber Johann Hoffmann (1896) als Hoffmann-Syndrom bezeichnet.

Merke

Wenn es versäumt wird, die Schilddrüsenstoffwechsellage zu überprüfen, besteht die Gefahr der Verwechslung mit einer Polymyositis.

Das Risiko für die Entwicklung einer Hypothyreose-Myopathie erhöht sich zusätzlich durch Anwendung von Cholesterinsenker aus der Gruppe der Statine. Umgekehrt ist das Risiko für eine Statin-Myopathie erhöht, wenn der Cholesterinsenker Patienten mit Hypothyreose gegeben wird.

Auch eine zu schnelle Korrektur einer Hyperthyreose kann eine Myopathie durch eine relative Hypothyreose induzieren. Der Skelettmuskel braucht also Zeit, um sich an ein verändertes Schilddrüsenhormonangebot zu adaptieren.

In der endokrinologischen Sprechstunde begegnen uns gelegentlich Patienten, die persistierende Myalgien und Muskelverkrampfungen unter einer reinen L-Thyroxin-Substitution schildern und die eine Linderung der muskulären Symptome durch eine kombinierte T3 / T4-Substitution angeben. Unter Berücksichtigung der oben referierten Befunde könnte überlegt werden, ob bei diesen Patienten frühere hyperthyreote Phasen, die auch iatrogen ausgelöst gewesen sein könnten, zu einem permanenten Muskelumbau mit relativem Überwiegen von Typ-2-Fasern geführt haben. Da Typ-2-Fasern eine geringere DIO2-Aktivität besitzen, wäre eine reduzierte T3-Bildung innerhalb der Muskelfasern zu erwarten und entsprechend eine größere Abhängigkeit von extramuskulär generiertem T3.

Die Thyreotoxische Periodische Paralyse betrifft überwiegend genetisch prädisponierte junge asiatische Männer mit einer Basedow-Hyperthyreose [19]. Typisch ist eine rezidivierende und plötzlich auftretende Muskelschwäche der proximalen Muskulatur bis hin zur Lähmung, oft ausgelöst durch Sport und kohlehydratreiche Mahlzeiten. Ursächlich ist eine Aktivierung der Na⁺-K⁺-ATPase der Skelettmuskulatur, die sowohl durch L-Thyroxin als auch durch Adrenalin und Insulin hervorgerufen wird. Dass überwiegend Männer betroffen sind, wird auch auf eine Aktivierbarkeit der Na⁺-K⁺-ATPase durch Testosteron zurückgeführt. Die Lähmung ist Folge eines massiven Kalium-Einstroms in die Muskelzellen mit konsekutiver Hypokaliämie. Die Therapie besteht im vorsichtigen Ausgleich des Kaliummangels, bei einer zu hoch dosierten Kaliumsubstitution kann es zu einer Hyperkaliämie kommen, und in der Gabe eines nicht-kardioselektiven Betablockers wie Propranolol.

Muskuloskeletale Symptome bei Hashimoto-Thyreoiditis

Patienten mit Autoimmunthyreoiditis entwickeln signifikant häufiger rheumatologische Autoimmunerkrankungen als Schilddrüsenengesunde. In einer prospektiven Studie wurden 61 Patienten (83 % Frauen, nur 2 Fälle mit Basedow-Thyreoiditis, sonst Hashimoto-Thyreoididen) über 2 Jahre prospektiv verfolgt. Bei 50,8 % wurden erhöhte antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen, bei 34,4 % ein erhöhter Rheumafaktor (RF) und bei 19,7 % erhöhte Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-Ak). Fast 1/3 der Patientinnen entwickelte während der Studie eine rheumatische Erkrankung, davon 45 % eine Rheumatoide Arthritis und 20 % einen systemischen Lupus erythematodes [20].

Merke

Die am häufigsten bei Autoimmunthyreoididen auftretende Erkrankung mit Symptombildung im muskuloskeletalen System ist die Fibromyalgie.

Die Prävalenz liegt bei 50 % der Hashimoto-Patientinnen. Da bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse selten Enzephalitiden mit Autoantikörpern gegen neuronale Antigene gesehen werden („Hashimoto-Enzephalitis“), wird unter anderem überlegt, ob auch bei der Fibromyalgie eine Neuroinflammation und eine autoimmunologische Modulation der zentralen Schmerzverarbeitung eine Rolle spielen könnte.

Thyreoidale Akropachie

Sehr selten kommt es bei Patienten mit einem Morbus Basedow zur Entwicklung der Thyreoidalen Akropachie. Diese ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Endphalangen der Finger (Trommelschlegelfinger), sowie durch eine starke Weichteilschwellung der Phalangen und Entwicklung einer fleckigen und im Gegensatz zur pulmonalen Osteoarthropathie asymmetrischen und nicht-linearen Periostossifikation. Ganz überwiegend sind Raucher betroffen, die an einer Basedow-Hyperthyreose und an einer Endokrinen Orbitopathie oder an einem Prätibialen Myxödem leiden. Der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) findet sich regelhaft erhöht. Die Pathogenese ist nicht bekannt, vermutet wird eine TRAK-vermittelte Stimulation von Fibroblasten, die den TSH-Rezeptor exprimieren. Die Erkrankung ist in der Regel nur wenig schmerzhaft, daher kann der untersuchende Arzt nicht unbedingt damit rechnen, dass der Patient aktiv auf die Veränderungen seiner Hände hinweist. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung, der Verlauf ist aber in der Regel blande und wird bestimmt von der Entwicklung der Hyperthyreose.

KERNAUSSAGEN

- Triiodothyronin (T3), das aktive Schilddrüsenhormon, ist von vitaler Bedeutung für das muskuloskeletale System.
- Eine chronische, auch subklinische Schilddrüsenüberfunktion wirkt osteokatabol und erhöht das Frakturrisiko.
- Eine ausgeprägte Hyperthyreose führt häufig zu Muskelschwäche und kann mit einer Hyperkaliämie einhergehen.
- Patienten mit manifester Hypothyreose klagen häufig über Steifigkeit und Krampfstörungen der Muskulatur.
- Insbesondere bei erhöhter Creatinkinase ist zur Abgrenzung gegen eine Polymyositis die Bestimmung des TSH zwingend erforderlich.

- Ein Übermaß an T3 wirkt proinflammatorisch und verkürzt die Halbwertszeit von natürlichen und synthetischen Glukokortikoiden.
- Inflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 könnten zu einer lokalen Unterversorgung mit Schilddrüsenhormon führen.
- Eine Aktivierung der Deiodinase-2 könnte zu einer lokalen Hyperthyreose führen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. habil. Volker Nehls

ist Oberarzt der internistischen Abteilung des Rheinischen Rheuma-Zentrums, St. Elisabeth-Krankenhaus, Meerbusch.

Korrespondenzadresse

Dr. med. habil. Volker Nehls

Rheinisches Rheuma-Zentrum Meerbusch
St. Elisabeth-Hospital
Hauptstr. 74–76
40668 Meerbusch
nehls@rrz-meerbusch.de

Literatur

- [1] Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev* 2016; 37 (2): 135–187. doi:10.1210/er.2015-1106
- [2] Arrojo EDrigo R, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JP et al. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830 (7): 3956–3964. doi:10.1016/j.bbagen.2012.08.019
- [3] Delling G, Kummerfeldt K, von Recklinghausen FD. A reminiscence on the occasion of the centenary of his publication Osteitis fibrosa or deformans, osteomalacia and osteoplastic carcinosis in their interrelationships. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 1976–1979
- [4] Aubert CE, Floriani C, Bauer DC et al. Thyroid Function Tests in the Reference Range and Fracture: Individual Participant Analysis of Prospective Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (8): 2719–2728. doi:10.1210/jc.2017-00294
- [5] Doury P, Dirheimer Y, Pattin S. *Algodystrophy: Diagnosis and Therapy of a Frequent Disease of the Locomotor Apparatus*. Heidelberg: Springer; 1981
- [6] Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 85. doi:10.1186/s13098-017-0278-1
- [7] Williams MF, London DA, Husni EM et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2016; 30 (5): 944–950. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016
- [8] Drigo RA, Fonseca TL, Castillo M et al. Endoplasmic Reticulum Stress Decreases Intracellular Thyroid Hormone Activation via an eIF2a-Mediated Decrease in Type 2 Deiodinase Synthesis. *Mol Endocrinol* 2011; 25 (12): 2065–2075. doi:10.1210/me.2011-1061
- [9] Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL et al. IL-6 promotes non-thyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest* 2011; 121 (5): 1834–1845. doi:10.1172/JCI44678
- [10] Nagase H, Nagasawa Y, Tachida Y et al. Deiodinase 2 upregulation demonstrated in osteoarthritis patients cartilage causes cartilage destruction in tissue-specific transgenic rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21 (3): 514–523. doi:10.1016/j.joca.2012.12.013
- [11] Bomer N, Cornelis FM, Ramos YF et al. The effect of forced exercise on knee joints in Dio2(-/-) mice: type II iodothyronine deiodinase-deficient mice are less prone to develop OA-like cartilage damage upon excessive mechanical stress. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (3): 571–577. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206608
- [12] Bomer N, den Hollander W, Ramos YF et al. Underlying molecular mechanisms of DIO2 susceptibility in symptomatic osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (8): 1571–1579. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204739
- [13] Muhammad H, Rais Y, Miosge N et al. The primary cilium as a dual sensor of mechanochemical signals in chondrocytes. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69 (13): 2101–2107. doi:10.1007/s00018-011-0911-3
- [14] van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. Thyroid hormone metabolism in innate immune cells. *J Endocrinol* 2017; 232 (2): R67–R81
- [15] Mancini A, Di Segni C, Raimondo S et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm* 2016; 6757154. doi:10.1155/2016/6757154
- [16] Linquette M, Lefebvre J, Racadot A et al. Production rate and mean plasma concentration of cortisol in hyperthyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 1976; 37 (5): 331–345
- [17] Price SA, Thondam S, Bondugulapati LN et al. Significant attenuation of stimulated cortisol in early Graves disease without adrenal autoimmunity. *Endocr Pract* 2012; 18 (6): 924–930. doi:10.4158/EP12002.OR
- [18] Bloise FF, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology. *J Endocrinol* 2018; 236 (1): R57–R68. doi:10.1530/JOE-16-0611
- [19] Chang CC, Cheng CJ, Sung CC et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinol* 2013; 169 (5): 529–536. doi:10.1530/EJE-13-0381
- [20] Elnady BM, Kamal NM, Shaker RH et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (38): e4336. doi:10.1097/MD.00000000000004336

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121381>
Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1174–1180
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 0012-0472