

نمای بالینی اولیه کم کاری تیروئید در ناحیه آندمیک ید (قائم شهر و بابل)

دکتر بهزاد حیدری^{۱*}، دکتر شهریار سوادکوهی^۲

۱- دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: شدت تظاهرات بالینی کم کاری تیروئید از اختلال خفیف عملکرد تیروئید با علائم اختصاصی یا بدون علائم ظاهری تا اغماء میکزدم تفاوت دارد. بسیاری از تظاهرات این بیماری ممکن است به بیماریهای دیگر نسبت داده شده یا به آنها توجه نشود. هدف از این مطالعه تعیین تظاهرات اولیه کم کاری تیروئید در ناحیه ای با کمبود ید در شمال ایران است.

مواد و روشها: همه بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که در سال ۱۳۷۹-۱۳۷۴ به بیمارستان شهید بهشتی بابل مراجعه کرده اند وارد مطالعه شدند. تشخیص کم کاری تیروئید براساس یافته های بالینی و اندازه گیری TSH و T₄ سرم تأیید شده است. بیماران با تشخیص قبلی بیماریهای تیروئیدی و غیر تیروئیدی از مطالعه خارج شدند. داده های مطالعه براساس گرفتن شرح حال، معاینه بالینی و مصاحبه بدست آمده است. در آنالیز آماری فراوانی و فراوانی نسبی هر یک از متغیرها بر حسب جنس تعیین شد و با آزمون X² مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: ۲۱۳ بیمار که ۱۷۷ زن و بقیه مرد با میانگین سنی ۴۰±۱۴ سال (حدود ۷۶-۱۴ سال) بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. مدت شروع علائم تا زمان تشخیص کم کاری تیروئید در ۲۳٪ کمتر از یکماه، در ۲۲٪ از ۱ تا ۳ ماه و در ۱۶٪ ۳ تا ۱۲ ماه و در ۳۹٪ بیش از یکسال بود. نشانه هایی که باعث مراجعه بیماران شده اند بترتیب فراوانی عبارتند از ورم صورت و اطراف چشم در ۴۸٪ که در ۷٪ بیماران با ادم پاها و در ۲/۳٪ موارد با ادم دست همراه بوده و در مردان شایعتر از زنان بوده است (p<۰/۰۰۱). گواتر و احساس ناراحتی در گردن در ۱۸٪، نشانه های عضلانی استخوانی مثل درد و سفتی عضلات، درد مفاصل در ۱۰٪، پارسستی انگشتان دست شاخص بالینی سندرم کانال کارپ در ۹٪، خستگی و احساس کسالت در ۶/۵٪، مسائل مربوط به قاعدگی و حاملگی در ۲/۳٪، گرفتگی صدا در ۱٪، درد و دیستانسیون شکم در ۱٪ و علت نامشخص در ۲/۴٪.

نتیجه گیری: بسیاری از موارد کم کاری تیروئید با علائم غیر اختصاصی شروع می شوند که آگاهی از آن برای پزشکان مراکز بهداشتی درمانی ضروری است.

واژه های کلیدی: کم کاری تیروئید، علت مراجعه، نمای بالینی.

مقدمه

کم کاری تیروئید بیماری نسبتاً شایع خصوصاً در نواحی آندمیک کمبود ید است (۱و۲). طیف بالینی این بیماری گسترده است. شروع آن بصورت یک بیماری بدون علامت ظاهری تا بیماری شدید

همراه با اغماء میکزدمی تفاوت می کند (۳). نشانه های بالینی کم کاری تیروئید و تنوع علائم بالینی به سن بیمار، علت بیماری، مدت ابتلا به بیماری و منطقه جغرافیایی بستگی دارد (۷-۳). یک بیمار

تیروئید بصورت آینده نگر انجام شده است، نشانه های اولیه و علت مراجعه کلیه بیماران مشخص گردید و فراوانی آنها در هر یک از بیماران زن و مرد تعیین شده و مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روشها

جمعیت مورد مطالعه بیمارانی هستند که تشخیص آنها براساس نشانه های بالینی و سنجش هورمونهای تیروئید به روش رادیوایمونواسی تأیید شده است (۱). تشخیص علت بیماری براساس سابقه بیمار، یافته های بالینی، معاینه و انجام تستهای تکمیلی مشخص گردید (۲). جمع آوری اطلاعات با تکمیل پرسشنامه در اولین مراجعه، معاینه بالینی و انجام آزمایشات فراهم شده است. اطلاعات مربوط به علت بیماری، علت مراجعه و نشانه های بیماری برای هر بیمار جمع آوری گردید و فراوانی آن برحسب جنس تعیین و با استفاده از آزمونهای آماری X^2 و تست دقیق فیشر مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها

۲۱۳ بیمار که ۱۷۷ زن و بقیه مرد با میانگین سنی 40 ± 14 سال بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. مدت شروع علائم تا تشخیص کم کاری تیروئید در ۲۳٪ بیماران کمتر از یک ماه، در ۲۲٪، ۳-۱ ماه، در ۱۶٪ موارد ۱۲-۳ ماه و در بقیه بیماران بیش از یکسال بود. علت کم کاری تیروئید در ۱۵/۵٪ بیماران تیروئیدیت بوده است. (در ۸۱٪ این بیماران علائم بیماری در خلال یک سال پس از زایمان بروز کرده است «تیروئیدیت پس از زایمان»). در ۱۱/۳٪ بیماران کم کاری تیروئید بدنبال مصرف ید رادیواکتیو برای درمان پرکاری تیروئید بروز کرده است. مصرف کربنات لیتیوم و بیماری هیپوفیزی در ۲/۳٪ بیماران علت کم کاری بوده است. در ۷۱٪ بقیه علت کم کاری تیروئید از نوع اولیه تشخیص داده شده است. علائمی که باعث مراجعه بیماران شده یا براساس آن علائم تستهای عملکرد تیروئید درخواست شده است بترتیب شیوع در جدول ۱ و کلیه علائم بالینی بیماران در مراجعه به تفکیک جنس در جدول ۲ آمده است. **پف کردگی صورت و اطراف چشم:** در ۴۸٪ بیماران پف کردگی صورت، ادم اطراف پلک و ادم اندام تحتانی علت مراجعه را تشکیل

ممکن است با یک یا تعدادی از علائم بیماری مراجعه نماید. فراوانی و شدت این علائم ممکن است به مقدار ید موجود در رژیم غذایی مرتبط باشد. لذا در مناطق جغرافیایی مختلف ممکن است با تظاهرات بالینی متنوعی مواجهه شویم (۸-۱۰). کم کاری تیروئید اغلب شروع تدریجی دارد. نشانه های اولیه بیماری معمولاً غیر اختصاصی است و ممکن است به بیماریهای دیگری نسبت داده شود (۳-۶). خصوصاً در سالمندان که اغلب بیماریهای زمینه ای دیگری در آنها موجود است. تشخیص بیماری در مراحل اولیه آسان نیست (۴و۶). کم کاری تیروئید بدون علامت یا با علائم غیر اختصاصی می تواند به آرتروواسکلروز و بروز عوارض قلبی و عروقی منجر شود و گاهی نیز موجب بروز انفارکتوس قلبی گردد (۱۱-۱۳). امروزه با وجود آزمونهای حساس، تشخیص کم کاری تیروئید در مراحل اولیه بیماری براحتی میسر می گردد ولی این آزمونها در تعدادی از بیماریهای غیرتیروئیدی و حتی در بعضی از سالمندان بظاهر سالم نیز ممکن است، غیر طبیعی باشند (۱و۲). لذا تفسیر نتایج این آزمونها باید با توجه به نشانه های بالینی صورت پذیرد. فراوانی و شدت علائم بیماری در کم کاری تیروئید به مدت بیماری ارتباط دارد (۱-۳) در صورتیکه بدن بمدت طولانی از اثرات هورمون تیروئید محروم بماند علائم بیماری شدیدتر و بروز شکل کلاسیک بیماری محتمل تر است. علت کم کاری تیروئید و سن بیماران نیز در فراوانی تنوع علائم بیماری دخالت دارند (۱۴و۱۵و۳). مشکل در تشخیص در مواردی بروز می کند که با تظاهرات غیرمعمول یا غیراختصاصی شروع شود. این شکل از شروع بیماری در سالمندان شایع است (۱۳و۱۲و۴) در این موارد آگاهی از شیوع بیماری در هر منطقه یا آشنایی با علائم اولیه یا علائم دیگر کم کاری تیروئید در بیمار، راهنمای تشخیص خواهد بود.

تشخیص بموقع کم کاری تیروئید از آن جهت اهمیت دارد که قابل درمان است و می توان از بروز عوارض آن جلوگیری نمود (۱۵). در مواردیکه بیماری بشکل کلاسیک ظاهر شود تشخیص آسان است ولی در شروع بیماری که اغلب یک یا چند علامت غیر اختصاصی وجود دارد. تشخیص به آسانی میسر نخواهد بود. در این موارد آشنایی با علائم اولیه بیماری و ظن بالینی راهنمای تشخیص است. در این مطالعه که با هدف شناسایی علائم اولیه کم کاری

با آرترالژی و علائم شبیه سندرم شیوگرن مراجعه کرده است. این علائم در همه بیماران با درمان کم کاری تیروئید برطرف شده است.

جدول ۱. علت مراجعه بیماران با کم کاری تیروئید برحسب جنس

جمع	زن n=۱۷۷	مرد n=۳۶	علت مراجعه
تعداد(%)	تعداد(%)	تعداد(%)	
۱۰۳ (۴۸)	۷۶ (۴۳)	۲۷ (۷۵)	ادم صورت و اندام*
۳۸ (۱۸)	۳۵ (۲۰)	۳ (۸/۳)	گواتر
۲۱ (۱۰)	۱۸ (۱۰)	۳ (۸/۳)	ضعف و درد عضلانی
			استخوانی
۱۹ (۹)	۱۷ (۹/۶)	۲ (۵/۵)	درد پارسستی انگشتان
			(سندرم کانال کارپ)
۱۴ (۶/۵)	۱۳ (۷/۳)	۱ (۲/۸)	خستگی و احساس
			کسالت
۴ (۲)	۴ (۲/۲)	۰	آنژین قلبی
۵ (۲/۳)	۵ (۲/۸)	۰	اختلال قاعدگی و
			حاملگی
۲ (۰/۹)	۲ (۱)	۰	گرفتگی صدا
۷ (۳/۲)	۷ (۴)	۰	علی نامشخص
۲۱۳ (۱۰۰)	۱۷۷ (۱۰۰)	۳۶ (۱۰۰)	جمع

*p<۰/۰۰۰۱

داده است، در اکثریت بیماران ادم محدود به صورت و اطراف چشم بوده است. ولی در ۷٪ موارد علاوه بر ادم صورت، ادم اندام تحتانی نیز وجود داشته است. در ۲/۳٪ بیماران ادم اندام تحتانی از نوع گوده گذار بوده است. در ۲/۳٪ دیگر ادم صورت با ادم پشت دستها همراه بوده است. ادم صورت و اندام علت مراجعه ۷۵٪ بیماران مرد و ۴۳٪ بیماران زن بوده است (P<۰/۰۰۰۱) (جدول ۱).

گواتر: ۱۸٪ بیماران بعلت بزرگی تیروئید و احساس ناراحتی گردن مراجعه کرده اند. در معاینه فیزیکی بیماران، فراوانی گواتر در زنان بیش از مردان بوده است (۵۴٪ در مقابل ۸/۳٪ و P<۰/۰۰۱).

دردهای عضلانی استخوانی: ضعف و دردهای عضلانی و استخوانی علت مراجعه ۱۰٪ بیماران بوده است که بصورت آرترالژی، درد عضلانی، ضعف عضلانی تظاهر داشته اند. ۳۸٪ بیماران درد عضلانی و ۲۳٪ درد مفصلی داشتند. درد مفاصل عمدتاً در ناحیه مفاصل شانه ها و انگشتان دست ها متمرکز بوده است و در تعدادی از بیماران نیز با ورم انگشتان دست همراه بوده است. ضعف عضلانی علت مراجعه سه بیمار بوده است که با ضعف شدید عضلات کمربند شانه و لگن با علائمی شبیه پلی میوزیت تظاهر داشته است و با افزایش آنزیمهای SGPT,SGOT,CPK نیز همراه بوده است. دو بیمار بعلت پلی آرترالژی همراه با خشکی صبحگاهی و یک بیمار هم

جدول ۲. علائم بالینی کم کاری تیروئید در مراجعه اول بیماران و مقایسه فراوانی آن در بیماران مرد و زن

نوع علائم بیماری	کل n=۲۱۳	زن n=۱۷۷	مرد n=۳۶	مقدار p
تعداد(%)	تعداد(%)	تعداد(%)	تعداد(%)	
خستگی و احساس کسالت	۱۶۸ (۷۷)	۱۴۰ (۷۹)	۲۶ (۷۲)	۰/۳۸۱
ادم صورت	۱۴۵ (۶۸)	۱۱۵ (۶۵)	۳۰ (۸۳)	۰/۰۳۲
ادم اندام تحتانی	۴۱ (۱۹)	۳۰ (۱۷)	۱۱ (۳۱)	۰/۰۶۷
گواتر	۹۸ (۴۶)	۹۵ (۵۴)	۳ (۸/۳)	۰/۰۰۰
عدم تحمل به سرما	۹۱ (۴۳)	۷۱ (۴۰)	۲۰ (۵۶)	۰/۰۹۸
سندرم کانال کارپ	۸۵ (۴۰)	۸۰ (۴۵)	۵ (۱۴)	۰/۰۰۰
خواب آلودگی	۸۲ (۳۸)	۶۵ (۳۷)	۱۷ (۴۷)	۰/۲۶۳
ضعف و درد عضلانی استخوانی	۱۳۱ (۶۱/۵)	۱۱۷ (۶۶)	۱۴ (۳۹)	۰/۰۰۴
خشکی پوست	۶۸ (۳۲)	۶۲ (۳۵)	۶ (۱۷)	۰/۰۳۲
تورم انگشتان دست ها	۶۰ (۲۸)	۵۳ (۳۰)	۷ (۱۹)	۰/۲۲۹
ریزش مو	۵۸ (۲۷)	۴۸ (۲۷)	۱۰ (۲۸)	۰/۹۳۵
آنژین قلبی	۱۳ (۶)	۱۲ (۶/۷)	۱ (۲/۷)	۰/۷۰۱
اختلال قاعدگی و حاملگی	۵ (۲/۳)	۵ (۲/۷)	۰	۰/۵۹۲
گرفتگی صدا	۲ (۰/۹)	۲ (۱/۱)	۰	۰/۹۹۹

سندرم کانال کارپ: ۹٪ بیماران بعلت درد، پارستزی و خواب رفتگی انگشتان دستها با نشانه های بالینی سندرم کانال کارپ مراجعه کرده اند. ۴۰٪ بیماران در معاینه بالینی علائم سندرم کانال کارپ نشان داده اند. شروع سندرم کانال کارپ در زنان شایع تر از مردان بوده است ($P < 0.001$).

احساس خستگی و کسالت: ۶/۵٪ بیماران به این علت مراجعه کرده اند و حدود ۷۸٪ بیماران از احساس کسالت و خستگی شکایت داشتند که سریعاً به درمان با هورمون تیروئید پاسخ داده اند. علل دیگر مراجعه بیماران عبارتند از مسائل مربوط به قاعدگی و حاملگی در ۲۳٪، آنژین قلبی (۲٪) گرفتگی صدا (۰/۵٪)، در ۳/۵٪ علت مراجعه مشخص نشده است. نشانه های دیگری که باعث مراجعه بیماران شده و فراوانی آنها در جدول ۲ و ۱ مشخص شده است.

بحث

در این مطالعه شایع ترین علت مراجعه بیماران، پف کردگی صورت و ادم بوده است، که در نصف بیماران علت مراجعه را تشکیل داده است. با وجودیکه ادم در کم کاری تیروئید معمولاً از نوع گوده گذار شرح داده نمی شود (۱ و ۲) ولی در ۸/۵٪ بیماران این مطالعه ادم گوده گذرا اندام تحتانی وجود داشته است. ادم که یک علامت شایع در بیماریهای داخلی است در بیماران قلبی، کلیوی یا در موارد هیپوپروتئینمی دیده می شود. در بیماران این مطالعه شدت ادم از تورم خفیف اطراف پلک که در حین بیدار شدن از خواب بروز می کند تا ادم وسیع گوده گذار اندام تحتانی و پشت دست متفاوت بوده است. توجه به خواص ادم در کم کاری تیروئید که عمدتاً در صورت و اطراف پلک متمرکز است به تشخیص بیماری کمک می کند.

گواتر که یک علامت شایع در نواحی آندمیک کمبود ید است (۹) دومین علت مراجعه بیماران خصوصاً بیماران زن بوده است. در مناطق کمبود ید تیروئیدیت هاشیموتو که با کم کاری تیروئید و گواتر همراه است باید مورد توجه قرار گیرد (۹). ید موجود در رژیم غذایی می تواند در بروز علائم کم کاری تیروئید دخالت کند (۸) لذا در مناطق آندمیک کمبود ید ممکن است با اشکال غیر عادی و بدون علامت کم کاری تیروئید مواجه شویم به همین علت در هر

بیمار مبتلا به برزگی تیروئید باید علائم کم کاری تیروئید جستجو شود. دردهای عضلانی و استخوانی که علت مراجعه ۱۰٪ بیماران بوده است از تظاهرات شایع کم کاری تیروئید هستند که بشكل غیراختصاصی از درد و ضعف عضلانی غیرقابل افتراق با میوپاتی های التهابی یا مادرزادی تا آرتریت، مشابه بیماریهای نسوج همبندی تفاوت می کند (۱۸-۱۶).

در هر بیمار مبتلا به دردهای ژنرالیزه بدن، کم کاری تیروئید باید در تشخیص افتراقی مطرح گردد (۱۹) تقریباً درد مفاصل می تواند نخستین علامت بیماری باشد یا در هر مرحله ای از بیماری تظاهر نماید. ۱۰٪ بیماران این مطالعه با تظاهرات استخوانی عضلانی مراجعه کرده اند و جمعاً ۲۳٪ بیماران با دردهای استخوانی و عضلانی و ۳۸٪ درگیری عضلانی بصورت درد و سفتی یا ضعف عضلانی داشته اند. شروع کم کاری تیروئید یا سفتی و ضعف عضلانی، همراه با افزایش آنزیمهای عضلانی گزارش شده است (۲۰) که با درمان هورمونی اصلاح شده است. افزایش آنزیم CPK در کم کاری تیروئید بدون میوپاتی نیز دیده می شود (۱ و ۲).

کم کاری تیروئید می تواند مانع بروز میوپاتی های زمینه ای گردد و درمان با هورمون تیروئید آنرا آشکار سازد. در این موارد علائم عضلانی بعد از درمان با هورمون تیروئید بروز می کند و با ادامه درمان میوپاتی برطرف نمی شود (۲۰). درگیری عضلانی در کم کاری تیروئید بصورت خستگی عضله، میالژی کرامپ و ضعف عضلات پروگزیمال نیز دیده می شود که ممکن است با تظاهرات کلاسیک کم کاری تیروئید همراه نباشد. بطور کلی شیوع بیماریهای اتوایمیون در بیماران تیروئیدی افزایش دارد (۲۱). پلی آرتریت یا الیگوآرتریت همراه با تیروئیدیت دیده شده است که با عملکرد تیروئید ارتباط ندارد (۲۲). این علائم ممکن است مقدمه بیماریهای نسج همبندی مانند آرتریت روماتوئید یا لوپوس اریتماتو باشند در این صورت در رادیوگرافی مفصل با خوردگی استخوان همراه هستند و در مایع مفصلی انترلوکین - بتا افزایش دارد. در آرتریت های غیر مرتبط با بیماریهای نسج همبندی که با تیروئیدیت همراه هستند در مایع مفصلی انترلوکین - ۱ کاهش دارد و امروزین استخوانی موجود نیست و به درمان طبی به خوبی پاسخ می دهند (۲۳) سندرم کانال کارپ نیز از نشانه های شایع کم کاری تیروئید بشمار می رود (۱۸) که

می تواند نخستین نشانه بیماری نیز باشد یا همزمان با علائم دیگر تظاهر نمایند. در بیمارانی که با این علامت مراجعه می کنند در صورتیکه علل دیگر سندرم کانال کارپ، مانند حاملگی، آکرومگالی یا آمیوئیدوز مطرح نباشد، کم کاری تیروئید باید مورد توجه قرار گیرد. ۶٪ بیماران مورد مطالعه تظاهرات بیماری عروقی قلب نشان داده اند که در ۲٪ علت مراجعه را تشکیل داده است. شروع کم کاری تیروئید با نشانه های قلبی و عروقی خصوصاً در سالمندان شایع است (۱۴-۱۲) که با عوارض خطرناکی چون انفارکتوس میوکارد یا مرگ همراه می گردد (۱۲). تشخیص بموقع کم کاری تیروئید با کمک آزمایشات مناسب که امروزه در دسترس قرار دارد و درمان آن وقوع این نوع عوارض را تقلیل داده است (۱۲).

کم کاری تیروئید در سیستم تولید مثل اختلالاتی وسیع ایجاد می کند که از نقص رشد سیستم تولید مثل تا نامنظمی قاعدگی و نازایی تفاوت می کند (۲۳ و ۱). لذا در برخورد با بیماران

مبتلا به اختلال سیستم تولید مثل، کم کاری تیروئید باید در تشخیص افتراقی مطرح گردد. خستگی و احساس کسالت در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید شایع است (۱ و ۲) در برخورد با این بیماران جستجوی علائم دیگر کم کاری تیروئید می تواند تشخیص را آسان سازد. بطور کلی نتایج این مطالعه نشان میدهد که علائم اولیه و علت مراجعه اکثر بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید غیراختصاصی است. با توجه به طیف وسیع علائم بالینی در کم کاری تیروئید در صورت وجود هر نوع علامت مبهم یا غیر قابل توصیف، در نواحی آندمیک کمبود ید خصوصاً در سالمندان باید احتمال وجود کم کاری تیروئید را مدنظر داشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات سرکار خانم فاطمه بنار که در تهیه این مقاله همکاری صمیمانه ای داشته اند قدردانی می شود.

References

1. Wartofsky L. Diseases of the thyroid. In: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D (eds), Harrison's principles of internal medicine, MC Graw Hill Co 1994; pp: 1930-53.
2. Ltiger RD. Hypothyroidism, In: De Groot LJ (ed) endocrinology, WB Saunders Co 1995; 1: 752-68.
3. Mazzafferi BL. Adult hypothyroidism. Manifestations and clinical presentation. Posgrad Med 1986; pp: 64-72.
4. Cumpbel AJ. Thyroid disorders in the elderly. Difficulties in diagnosis and treatment. Drugs 1986; 37: 452-6.
5. Gawbert SR. A typical presentation of thyroid diseases in the elderly. Geriatrics 1985; 40: 63-7.
6. Pelicotta JV. Thyroid disease in the elderly special features. Postgrad Med 1988; 83: 153-7.
7. Mintzer MJ. Hypothyroidism and hyperthyroidism in the elderly. J Fla Med Assoc 1992; 79: 231-5.
8. Silva JB. Effects of Iodine and Iodine containing compounds on the thyroid function. Med Clin North Am 1985; 69: 887-98.
9. Nanderpellup M. Epidemiology of goiter and hypothyroidism. Merck European Thyroid symposium 2000; pp: 9-13.
10. Barton B, Kelly D, Morrison B. A retrospective study on hyperthyroid patients. West Indian Med J 1991; 40: 26-8.
11. Afshrift M. Thyroid diseases in the elderly. J Gero Gerontol Geriatr 1990; 21: 3-6.
12. Witteman J. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. Ann Int Med 2000; 132: 210-18.

13. Tielens B, Visser TJ, Hennemani G, Berghout A. Cardiovascular effects of hypothyroidism. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 703-6.
14. Lucs A, Pizarro B, Granacle M, Salinasl M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis. *Thyroid* 2000; 10: 71-7.
15. Smallridge RC. Disclosing subclinical thyroid disease. An approach to laboratory abnormalities and vague or absent symptom. *Pasgrad Med* 2000; 107: 143-6.
16. Klein I, Parker M, Shebert R, Ayyar DN, Levey GS. Hypothyroidism presenting as muscles stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome. *Am J Med* 1981; 70: 891-4.
17. Fluslrei J, Stollberger G, Giasseget CK, Iulss A. Hypothyroid myopathy with unusually high serum creatine kinase value. *Hom Res* 1999; 52: 202-8.
18. Cronin M. Rheumatic aspects of endocrinopathies in: Me carty DJ(ed), *Arthritis and allied conditions*. Lea & Fabiger 1989; pp: 1842-59.
19. Reilly P. The differential diagnosis of generalized pain. *Baillieres Post Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 18: 391-401.
20. Sansone V, Griqqs RU, Moxiev RT. Hypothyroidism unmasking proximal myotonic myopathy. *Neuromatscular Disord* 2000; 10: 165-77.
21. Flyn SD, Nishiyams RH, Biqos ST. Autoimmune thyroid disease: Immunological, pathological and clinical aspects. *Crit Rev Clin lab Sci* 1988; 26: 43-95.
22. Punzi L, Michelotto M, Pianon M, Bertazzolon Fagiolo U, Betterle C, Vetlor R, Todesco S. Clinical laboratory and immunogenetic aspects of arthritis associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 15: 373-82.
23. Tomas R, Feid RL. Thyroid disease and reproductive dysfunction: A Review *Obstet Gynecol* 1987; 70: 798-98.