

Un caso di insufficienza renale acuta e miopatia reversibili

A. Federico¹, D. Ricciardi¹, D. Rossi², F. Bruni¹

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, ASUR Marche Zona Territoriale n. 12, San Benedetto del Tronto (Ascoli Piceno)

²U.O. Nefrologia e Dialisi, USL 2, Assisi (Perugia)

Presentazione del Caso Clinico

Una donna di razza caucasica di 51 anni, fumatrice, eseguiva una visita nefrologica presso il nostro ambulatorio per il recente riscontro di moderata insufficienza renale (creatinina 1.7 mg/dL). La paziente lamentava da circa 4 mesi una sintomatologia caratterizzata da incremento ponderale con edemi prevalentemente localizzati alle labbra e alle estremità, astenia, malessere generale; segnalava inoltre la comparsa di amenorrea da alcuni mesi. In anamnesi patologica remota riferiva solamente sindrome eclamptica in occasione della prima gravidanza. Negava disturbi urinari, lamentava stipsi ostinata e crampi muscolari. Precedenti esami ematobiochimici mostravano una funzione renale normale.

Obiettivamente si riscontrava pallore mucocutaneo, succulenza agli arti inferiori in zona pre-tibiale e in zona periorbitaria, bradicardia sinusale. Non evidenza di gozzo tiroideo, né di linfadenopatie superficiali. Non altri reperti degni di nota a carico degli altri organi e apparati. Peso corporeo 68 kg, altezza 1.70 cm valori pressori pari a 125/80 mmHg. La diuresi era conservata.

Gli esami di laboratorio mostravano lieve anemia normocromica normocitica (Hb 11.9 g/dL, MCV 94 fl, MCH 31 pg), moderata insufficienza renale (creatinina 1.7 mg/dL, clearance della creatinina endogena calcolata con la formula di Cockcroft-Gault pari a 42 ml/min/1.73 mq), ipercolesterolemia (308 mg/dL).

In ambulatorio la paziente eseguiva un ulteriore controllo laboratoristico, che, oltre a confermare i dati precedenti, evidenziava: incremento dei valori di GOT (94 U/l) con normalità dei valori di GPT (28 U/l), aumento dei livelli di CPK totale (3600 U/l), di mioglobina (335.7 ng/mL) e di LDH (1043 U/l), kaliemia ai limiti alti della

norma (5.2 mEq/L). L'esame urine standard evidenziava positività al dipstick per sangue e per proteine in tracce, al sedimento urinario non erano presenti globuli rossi. Tali reperti sono stati considerati compatibili con la presenza di mioglobinuria. Nella norma lo screening immunologico (VES, PCR, ANA, ENA).

Un esame ECG evidenziava bradicardia sinusale (FC 55 bpm), basso voltaggio dei complessi QRS, onda T ischemica nelle derivazioni anterolaterali. Un'ecografia renale evidenziava reni normali per sede, forma e dimensioni; il parenchima era ben rappresentato con corticale di normale spessore ed ecogenicità; buona la differenziazione corticomidollare; non immagini ecografiche riferibili a calcoli, non dilatazione delle vie escrettrici superiori.

Diagnosi differenziale

Cause di rhabdmiolisi

La rhabdmiolisi è una sindrome caratterizzata da necrosi muscolare e dal conseguente rilascio di costituenti intramuscolari in circolo. È una condizione che può avere diversi gradi di severità, che vanno dall'incremento asintomatico del valore degli enzimi muscolari a casi gravi, potenzialmente letali, associati ad estremi incrementi del CPK (1). È generalmente associata a mioglobinuria e, se sufficientemente severa, può causare significative alterazioni elettrolitiche e insufficienza renale acuta, anche grave. Le sue principali manifestazioni cliniche sono la debolezza muscolare, la mialgia e l'emissione di urine colorate (1).

Le cause più comuni di rhabdmiolisi sono l'abuso di alcol (2), l'esercizio muscolare estremo (3), una compressione muscolare protratta (4) e l'utilizzo di alcuni farmaci

o sostanze illecite (5-7); va inoltre tenuta presente la sindrome da schiacciamento (Tab. I).

Generalmente l'eziologia è facilmente desumibile dall'anamnesi e dai segni clinici (trauma, esercizio fisico estremo, intervento chirurgico ecc.); più raramente il fattore scatenante non è così evidente e vanno ricercate altre cause, quali alterazioni elettrolitiche, infezioni, farmaci, tossine o endocrinopatie. Devono, infine, essere presi in considerazione i difetti genetici enzimatici muscolari in caso di pazienti che presentano episodi di rabdomiolisi ricorrente a partire dall'età infantile, favoriti da fattori scatenanti quali un lieve o moderato esercizio fisico oppure un'infezione virale (6, 8).

La nostra paziente presentava un'anamnesi patologica remota negativa per pregressi disturbi muscolari e un'anamnesi familiare negativa per miopatie. Non lamentava mialgia, negava traumi e sforzi muscolari ec-

cessivi, come pure l'abuso di alcol, farmaci o droghe. Gli indici di flogosi e lo screening immunologico risultavano nella norma.

In considerazione dei dati anamnestici, clinici e laboratoristici a disposizione, veniva avanzata l'ipotesi diagnostica di una miopatia associata a ipotiroidismo. Pertanto, è stata eseguita la determinazione degli ormoni tiroidei e del TSH che sono risultati come segue: TSH ultrasensibile > 100 mUI/mL (vn 0.49-4.67), FT3 1.18 pg/mL (vn 1.64-3.45), FT4 < 0.40 ng/dL (vn 0.70-1.85), suggestivi per un quadro di ipotiroidismo primitivo. A completamento la paziente eseguiva il dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-perossidasi risultati elevati (rispettivamente 419 UI/mL (vn 0-115), 4700 UI/mL (vn <10)). Un'ecografia tiroidea evidenziava ghiandola tiroidea in sede e di dimensioni nei limiti, con struttura ghiandolare diffusamente disomogenea; in particolare a

TABELLA I - CAUSE DI RABDOMIOLISI

Cause di rabdomiolisi	Traumatiche o da compressione		1. Trauma multiplo 2. Chirurgia ortopedica o vascolare 3. Coma 4. Immobilizzazione	
	Non traumatiche	Da sforzo muscolare	Non patologia muscolare	1. Esercizio fisico estremo 2. Colpo di calore 3. Anemia a cellule falciformi 4. Convulsioni 5. Stati ipercinetici
Patologia muscolare			1. Miopatie metaboliche: a. Disordini della glicogenolisi, es Malattia di McArdle b. Disordini della glicolisi c. Disordini del metabolismo metabolico d. Disordini del metabolismo delle purine, es. Distrofia muscolare di Duchenne e. altre 2. Miopatie mitocondriali 3. Ipertermia maligna 4. Sindrome neurolettica maligna	
In assenza di sforzo muscolare		1. Alcolismo 2. Farmaci e tossine: statine, ciclosporina, itraconazolo, eritromicina, colchicina, cocaina, anfetamine... 3. Infezioni: a. Batteriche: Streptococco, Salmonella, Legionella, Stafilococco, Listeria b. Virali: Influenza B, Parainfluenza, adenovirus, coxsackievirus, echovirus, herpes simplex, CMV, HIV, Epstein-Barr 4. Alterazioni elettrolitiche: iponatremia, ipernatremia, ipokaliemia, ipofosfatemia, ipocalcemia 5. Endocrinopatie: ipotiroidismo, tireotossicosi, chetoacidosi diabetica, sindrome iperosmolare non chetoacidotica 6. Miopatie infiammatorie: polimiosite, dermatomiosite		

carico di entrambi i lobi tiroidei si osservavano alcune aree ipoecogene a margini sfumati, delle dimensioni massime di 15 mm circa. I reperti descritti deponevano in prima ipotesi per una tiroidite cronica di tipo autoimmune.

Miopia in corso di ipotiroidismo

Disturbi muscolari in corso di ipotiroidismo sono tutt'altro che infrequenti, anche se il paziente difficilmente riferisce disturbi, quali crampi muscolari, mialgie e debolezza muscolare, sin dall'esordio (9). Lo spettro clinico della miopia da ipotiroidismo nell'adulto è ampio, anche nell'ambito dello stesso paziente, in momenti diversi del corso della malattia. La durata e la severità dell'ipotiroidismo possono correlare con la presentazione clinica della miopia.

- ✓ Un aumento dei livelli sierici di CPK si verifica fino al 90% dei pazienti ipotiroidei. Il livello enzimatico non è strettamente correlato con la severità della miopia, ma può essere condizionato dalla gravità dell'ipotiroidismo (10-13). L'incremento del CPK può precedere anche di alcuni anni le manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo, pertanto, è una condizione che andrebbe esclusa in tutti quei pazienti con incremento di CPK non altrimenti spiegabile, specialmente se anziani, nei quali i sintomi dell'ipotiroidismo possono essere mascherati.
- ✓ All'aumento degli enzimi muscolari, può associarsi *mialgia*, crampi e debolezza muscolare, spesso esacerbati dall'esercizio fisico (14).
- ✓ Alcuni pazienti presentano un quadro di *miopia prossimale*, caratterizzata da debolezza muscolare prossimale simmetrica a sviluppo lentamente progressivo. Le zone più colpite sono quelle dei cingoli scapolari e delle articolazioni dell'anca. Colpisce circa un terzo dei pazienti (7).
- ✓ Occasionalmente, una *sindrome simil-polimiosite*, con debolezza muscolare prossimale e marcato aumento degli enzimi muscolari, può essere una delle espressioni cliniche della miopia da ipotiroidismo. Può avere un decorso fulminante con andamento clinico simile a quello della polimiosite (10, 15).
- ✓ Una vera e propria *rabdomiolisi* relata all'ipotiroidismo è infrequente e pochi casi sono stati riportati in letteratura (16). Nella maggior parte dei casi segnalati è descritta la presenza di fattori scatenanti quali traumi, sforzi fisici, terapia ipolipemizzante (17). La miolisi è principalmente causata da alterazioni strutturali delle fibre muscolari, dalla deposizione di glicosaminoglicani, da una ridotta contrattilità delle unità actina-miosina, da un basso turnover dell'ATP nelle fibre

muscolari scheletriche e da un'alterazione reversibile nella glicogenolisi (11, 18). La rabdomiolisi può diventare una condizione estremamente grave quando è complicata da insufficienza renale acuta severa.

- ✓ In un terzo di pazienti con ipotiroidismo si verifica il cosiddetto "*mioedema*", ovvero una contrattura localizzata del muscolo scheletrico indotta dalla percussione diretta sul muscolo stesso. Il fenomeno, che è tipico della miopia da ipotiroidismo, dura 30-60 secondi ed è dovuto a una contrazione prolungata associata a un ritardato rilassamento (14, 19). Non è patognomonico di una condizione di ipotiroidismo, potendo verificarsi anche in caso di malnutrizione.
- ✓ Infine, si può osservare una rara condizione, la cosiddetta *sindrome di Hoffman*, caratterizzata da ipertrofia muscolare, debolezza e rallentamento dei movimenti (14, 20).

Terapia della miopia da ipotiroidismo

La miopia da ipotiroidismo clinicamente risponde bene al trattamento ormono-sostitutivo. Si assiste, inoltre, a una rapida riduzione dei livelli di CPK con l'avvio della terapia, rientrando entro i valori di norma nell'arco di alcune settimane, generalmente ancor prima che il valore di TSH si normalizzi (10, 12, 14, 21, 22). La correzione dell'ipotiroidismo comporta anche il recupero della funzione renale e la regressione di un'eventuale rabdomiolisi.

I sintomi clinici, quali la debolezza muscolare, possono impiegare più tempo a scomparire, nonostante la completa correzione dell'ipotiroidismo (9).

Nel caso della nostra paziente, è stata subito avviata la terapia ormono-sostitutivo con L-tiroxina (100 mcg/die *per os*). Al fine di preservare la funzione renale, si è cercato di aumentare la diuresi somministrando liquidi per via parenterale e stimolando la paziente ad aumentarne l'assunzione per via orale. Nei primi giorni, sono stati inoltre somministrati bicarbonati dapprima per via parenterale e successivamente per via orale, al fine di indurre una diuresi alcalina.

A distanza di solo tre settimane di terapia con L-tiroxina, si è ottenuta una parziale correzione dell'ipotiroidismo, il miglioramento clinico (scomparsa degli edemi, dell'astenia e del malessere generale; ripresa del ciclo mestruale), una notevole riduzione dei valori di CPK e l'adeguamento della funzione renale (Tab. II). L'esame urine è attualmente negativo.

Gestione dei pazienti con rabdomiolisi

La gestione dei pazienti con rabdomiolisi prevede un duplice intervento: il trattamento della malattia sottostante

TABELLA II - INDICI DI LABORATORIO DELLA PAZIENTE

	FT4 ng/dl (vn 0.70-1.85)	FT3 pg/ml (vn 1.64-3.45)	TSHu mUI/ml (vn 0.490-4.670)	Creatinina mg/dl (vn 0.5-1)	CPK UI/l (vn 25-175)
Esordio (dicembre 2007)	< 0.40	1.18	> 100	1.7	3600
Dopo 3 settimane di terapia	1.13	2.46	25.810	0.9	419

e l'attuazione di misure atte a prevenire o gestire il danno renale conseguente alla mioglobinuria. Per quanto riguarda il secondo punto, le principali misure terapeutiche consistono nella somministrazione di fluidi, anche nei pazienti non ipovolemici, al fine di minimizzare il danno tubulare renale causato dalla mioglobina. Sono, inoltre, comunemente impiegate l'infusione di mannitolo o la somministrazione di soluzioni alcaline con l'obiettivo di indurre una diuresi con pH superiore a 6.5. Alcuni studi avrebbero suggerito che il mannitolo potrebbe minimizzare il danno tubulare riducendo la deposizione intra-tubulare del pigmento, agendo come legante dei radicali liberi, riducendo la viscosità ematica e inducendo vasodilatazione renale. La somministrazione di bicarbonato ridurrebbe il rischio di formazioni di cilindri tubulari e quindi il danno renale. Va, tuttavia, segnalato che non esiste tuttora una chiara evidenza che giustifichi l'utilizzo di questi agenti, mancando studi randomizzati controllati. Cautela deve essere infine utilizzata in caso di somministrazione di discrete quantità di bicarbonato, potendo indurre o peggiorare un'ipocalcemia (1, 6).

Conclusioni

In conclusione, la nostra paziente ha presentato un quadro di insufficienza renale acuta secondaria a miopatia da ipotiroidismo primitivo misconosciuto. La rhabdmiolisi è una potenziale complicanza della miopatia da ipotiroidismo, in genere favorita da fattori precipitanti. La nostra paziente non presentava altre apparenti cause o fattori precipitanti di aumento del CPK. Infine, va altresì tenuto presente che l'ipotiroidismo, indipendentemente dalla presenza o meno di una miopatia, può essere di per sé causa di insufficienza renale di nuova insorgenza, oltre che di un peggioramento di un'insufficienza renale cronica pre-esistente, potendo assistere a un recupero fino al 50% della funzione renale

una volta iniziata la terapia sostitutiva (23-25). In tal caso, l'aumento dei livelli sierici di creatinina riconosce varie cause, tra cui predominano gli effetti emodinamici e un'azione diretta sul rene degli ormoni tiroidei (26).

e-mail: federicoantonio1@gmail.com

Bibliografia

- Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis — an overview for clinicians. *Critical Care* 2005; 9 (2): 158-69.
- Bessa O Jr. Alcoholic rhabdomyolysis: a review. *Conn Med* 1995; 59 (9): 519-21.
- Line RL, Rust GS. Acute exertional rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 1995; 2 (2): 502-6.
- Biswas S, Gnanasekaran I, Ivatury RR, Simon R, Patel AN. Exaggerated lithotomy position-related rhabdomyolysis. *Am Surg* 1997; 63 (4): 361-4.
- Alejandro DS, Petersen J. Myoglobinuric acute renal failure in a cardiac transplant patient taking lovastatin and cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5 (2): 153-60.
- Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65 (5): 907-12.
- Horowitz BZ, Panacek EA, Jouriles NJ. Severe rhabdomyolysis with renal failure after intranasal cocaine use. *J Emerg Med* 1997; 15 (6): 833-7.
- Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002; 25: 332.
- Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linszen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction:

- a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 750.
10. Madariaga, MG. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid* 2002; 12: 331.
 11. McKeran RO, Slavin G, Ward P, Paul E, Mair WG. Hypothyroid myopathy. A clinical and pathological study. *J Pathol* 1980; 132 (1): 35-54.
 12. Giampietro O, Clerico A, Buzzigoli G, Del Chicca MG, Boni C, Carpi A. Detection of hypothyroid myopathy by measurements 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.
 13. Kar PM, Hirani A, Allen MJ. Acute renal failure in a hypothyroid patient with rhabdomyolysis. *Clin Nephrol* 2003; 60 (6): 428-9.
 14. Kendall-Taylor P, Turnbull DM. Endocrine myopathies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287 (6394): 705-8.
 15. Hochberg MC, Koppes GM, Edwards CQ, Barnes HV, Arnett FC Jr. Hypothyroidism presenting as a polymyositis-like syndrome. Report of two cases. *Arthritis Rheum* 1976; 19 (6): 1363-6.
 16. Altay M, Duranay M, Ceri M. Rhabdomyolysis due to hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (4): 847-8.
 17. Kursat S, Alici T, Colak HB. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. *Clin Nephrol* 2005; 64 (5): 391-3.
 18. Wiles CM, Young A, Jones DA, Edward RHT. Muscle relaxation rate, fibre type composition and energy turnover in hyper and hypothyroid patients. *Clin Sci* 1979; 57: 375-84.
 19. Mizusawa H, Takagi A, Nonaka I, Sugita H, Toyokura Y. Muscular abnormalities in experimental hypothyroidism of rats with special reference to the mounding phenomenon. *Exp Neurol* 1984; 85 (3): 480-92.
 20. Klein I, Parker M, Shebert R, Ayyar DR, Levey GS. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome. *Am J Med* 1981; 70 (4): 891-4.
 21. Klein I, Mantell P, Parker M, Levey GS. Resolution of abnormal muscle enzyme studies in hypothyroidism. *Am J Med Sci* 1980; 279: 159.
 22. Khaleeli AA, Edwards RH. Effect of treatment on skeletal muscle dysfunction in hypothyroidism. *Clin Sci (Lond)* 1984; 66: 63.
 23. Hlad CJ Jr, Bricker NS. Renal function and I131 clearance in hyperthyroidism and myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1954; 14 (12): 1539-50.
 24. Al-Fifi S, Girardin C, Sharma A, Rodd C. Moderate renal failure in association with prolonged acquired hypothyroidism in children. *Acta Paediatr* 1999; 88 (7): 715-7.
 25. Makino Y, Fujii T, Kuroda S, Inenaga T, Kawano Y, Takishita S. Exacerbation of renal failure due to hypothyroidism in a patient with ischemic nephropathy. *Nephron* 2000; 84 (3): 267-9.
 26. van Welsem ME, Lobatto S. Treatment of severe hypothyroidism in a patient with progressive renal failure leads to significant improvement of renal function. *Clin Nephrol* 2007; 67 (6): 391-3.