

Adam Rytel¹, Katarzyna Morawiec², Monika Kukawska-Rytel²,
Elżbieta Głuch¹, Stanisław Niemczyk¹

Otrzymano: 24.04.2023
Zaakceptowano: 24.05.2023
Opublikowano: 28.08.2023

Ciężka niedoczynność tarczycy jako przyczyna rhabdomyolizy i ostrego uszkodzenia nerek – opis przypadku

Severe hypothyroidism as the cause of rhabdomyolysis and acute kidney injury – a case report

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

² Studenckie Nefrologiczne Koło Naukowe przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Adam Rytel, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: arytel2@wim.mil.pl

ORCID iDs

1. Adam Rytel <https://orcid.org/0009-0009-9088-7701>

2. Stanisław Niemczyk <https://orcid.org/0000-0001-8151-860X>

Streszczenie

Niedoczynność tarczycy jest zespołem objawów klinicznych związanych z niedoborem hormonów tarczycy. Jedną z licznych manifestacji choroby są objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, takie jak sztywność, bóle czy męczliwość mięśni. Jej powikłaniem może być rhabdomyoliza – zespół chorobowy towarzyszący uszkodzeniu tkanki mięśniowej, który prowadzi do ostrego uszkodzenia nerek. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 35-letniej pacjentki z niedoczynnością tarczycy na podłożu choroby Hashimoto, diagnozowanej od 4 lat z powodu okresowego bólu i osłabienia mięśni kończyn dolnych. Pacjentka zgłosiła się do szpitala ze względu na ponowne wystąpienie objawów. Miesiąc przed przyjęciem zaprzestała suplementacji hormonów tarczycy. W badaniach laboratoryjnych odnotowano nieznaczalnie niskie stężenia wolnych hormonów tarczycy, podwyższone stężenie kinazy kreatynowej, podwyższone parametry funkcji nerek. W grupie chorych z niedoczynnością tarczycy niestosowanie się do zaleceń lekarskich może prowadzić do potencjalnie zagrażających życiu powikłań. Szybka diagnostyka i wdrożenie leczenia mogą prowadzić do ustąpienia objawów.

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy, rhabdomyoliza, ostre uszkodzenie nerek, hormony tarczycy

Abstract

Hypothyroidism is a set of clinical symptoms associated with a deficiency of thyroid hormones. Musculoskeletal symptoms, i.e. stiffness, pain or muscle fatigue, are among the many manifestations of the disorder. Rhabdomyolysis, a syndrome accompanying muscle tissue damage, which leads to acute kidney injury, may be a complication of hypothyroidism. In this paper, we present a case of a 35-year-old patient with hypothyroidism due to Hashimoto's disease, with a 4-year history of diagnosis for periodic pain and muscle weakness in the lower extremities. The patient presented to the hospital due to the recurring symptoms. One month before admission, she had discontinued thyroid hormone supplementation. Laboratory tests showed unquantifiable low levels of free thyroid hormones, elevated creatine kinase levels, and elevated kidney function parameters. Non-compliance can lead to potentially life-threatening complications in hypothyroid patients. Prompt diagnosis and implementation of treatment can lead to symptom resolution.

Keywords: hypothyroidism, rhabdomyolysis, acute kidney injury, thyroid hormones

WSTĘP

Niedoczynność tarczycy jest zespołem objawów klinicznych związanych z niedoborem hormonów tarczycy. Jawną niedoczynność tarczycy definiuje się jako stężenie hormonu tyreotropowego (*thyroid stimulating hormone*, TSH) powyżej górnej granicy normy oraz stężenie wolnej tyroksyny (*free thyroxine*, fT4) poniżej dolnej granicy normy. Jawną niedoczynność tarczycy poprzedza zwykle niedoczynność subkliniczna, rozpoznawana w przypadku prawidłowego stężenia wolnych hormonów tarczycy przy podwyższonym stężeniu TSH⁽¹⁾. Rozpowszechnienie niedoczynności tarczycy waha się w zależności od badanej populacji oraz punktów odcięcia dla norm stężeń TSH i hormonów tarczycy. W badaniach z populacji europejskich rozpoznana postać jawna i subkliniczna ma 0,2–5,3% osób⁽²⁾. Duża grupa nie jest świadoma choroby, jak wskazują autorzy metaanalizy również opierającej się na danych europejskich – kolejne 5% populacji ma niezdiagnozowaną niedoczynność tarczycy⁽³⁾. W grupach, w których w dalszym ciągu występuje niedobór jodu w diecie, liczba chorych może być znacznie większa. Częściej chorują kobiety i osoby powyżej 65. roku życia⁽⁴⁾. Objawy niedoczynności tarczycy są niespecyficzne i obejmują m.in. zmęczenie, przyrost masy ciała i suchość skóry, natomiast nieleczona choroba może się wiązać z poważnymi konsekwencjami i prowadzić aż do zagrażającej życiu śpiączki hipometabolicznej⁽⁵⁾. W pracy przedstawiono przypadek chorej na niedoczynność tarczycy, u której rozwinęły się rabdomioliza i ostre uszkodzenie nerek z powodu braku suplementacji hormonów tarczycy.

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestopięcioletnia pacjentka zgłosiła się do szpitala z powodu symetrycznego bólu i osłabienia mięśni kończyn dolnych. Przez 2 dni poprzedzające przyjęcie do szpitala leżała w łóżku, poruszała się wyłącznie przy pomocy osób trzecich.

Kobieta chorowała przewlekłe na niedoczynność tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto oraz zaburzenia lękowe. Ponadto od 4 lat występowały u niej nawracające epizody bólu mięśni kończyn dolnych; według pacjentki nie znaleziono ich przyczyny, nie posiadała dokumentacji ani wcześniejszych wyników badań. Z powodu niedoczynności tarczycy pozostawała pod opieką poradni endokrynologicznej, gdzie mimo stosowania dużych dawek lewotyroksyny nie osiągnięto eutyreozy – lek zmieniono na preparat złożony (lewotyroksyna z liotyroniną). Podejrzewano zaburzenia wchłaniania, jednak nie zlecono odpowiedniej diagnostyki w tym kierunku. Chora poinformowała, że przestała stosować suplementację hormonów tarczycy mniej więcej miesiąc wcześniej z powodu braku dostępności leku w aptekach; nie zgłosiła się z tego powodu do lekarza. Ze względu na zaburzenia lękowe regularnie przyjmowała gabapentynę i duloksetynę.

Przy przyjęciu pacjentka była wydolna krążeniowo i oddechow, w badaniu przedmiotowym uwagę zwracało znaczne symetryczne osłabienie siły mięśniowej, w szczególności mięśni ud. Podczas badania palpacyjnego mięśni kończyn dolnych zgłaszała ból. Nie była w stanie samodzielnie wstać z łóżka. W morfologii krwi odnotowano leukocytozę – $12,81 \times 10^9/l$ (N: $4,30-9,64 \times 10^9/l$), w gazometrii krwi żyłnej podwyższone stężenie mleczanów. W surowicy podwyższone były parametry retencji azotowej: stężenie kreatyniny 1,8 mg/dl (N: 0,5–0,9 mg/dl), mocznika 48 mg/dl (N: 15–43 mg/dl). Występowało podwyższone stężenie kinazy kreatynowej – 6691 U/l (N: 26–145 U/l), markery martwicy miokardium nie wykazywały dynamiki typowej dla ostrego zespołu wieńcowego. W wykonanych oznaczeniach stężenie TSH okazało się znacznie podwyższone – 452 $\mu IU/ml$ (N: 0,27–4,2 $\mu IU/ml$). Stężenia wolnych hormonów tarczycy były poniżej dolnej granicy oznaczalności dla testów dostępnych w laboratorium szpitalnym: wolna trijodotyronina (*free triiodothyronine*, fT3) $<0,6$ pmol/l (N: 3,2–6,9 pmol/l), fT4 $<0,5$ pmol/l (N: 12–22 pmol/l). W badaniu ogólnym moczu obecne były erytrocyty, nabłonki płaskie, niewielka bakteriuria i leukocyturia. Parametry zapalne były niepodwyższone. Oznaczono także wartości enzymów wątrobowych – stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginowej były nieznacznie powyżej normy, stężenie bilirubiny całkowitej podwyższone – 1,9 mg/dl (N: 0,0–1,1 mg/dl). Wykonano również oznaczenia przeciwciał przeciwjądrowych przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA), przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie błony jądrowej neutrofilii, przeciwciał przeciwko peroksydazie trzeciej cytoplazmy granulocytów – wyniki były negatywne. Wykonano badania obrazowe – ultrasonografia (USG) jamy brzusznej oraz tomografia komputerowa (*computed tomography*, CT) głowy nie wykazały istotnych odchyśleń od normy. W USG tarczycy uwidoczniono obraz przypominający autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy. W CT odcinka lędźwiowego i krzyżowego kręgosłupa zobrazowano dyskopatię wielopoziomową, bez cech ucisku na pnie nerwowe. Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych, rozpoznano rabdomiolizę oraz znacznego stopnia niedobór hormonów tarczycy na podłożu nieleczonej niedoczynności tarczycy. Włączono intensywną dożylną płynoterapię z podażą wodorowęglanów. Wznowiono podaż preparatu lewotyroksyny z liotyroniną. W kolejnych oznaczeniach wykonywanych podczas hospitalizacji obserwowano stopniowe obniżenie stężenia kreatyniny, aż do jego normalizacji, co pozwoliło rozpoznać ostre uszkodzenie nerek u pacjentki bez wywiadu przewlekłej choroby nerek. Stężenie kinazy kreatynowej znacznie się obniżyło (tab. 1). Stężenia wolnych hormonów tarczycy wróciły do normy 9. dnia leczenia. W kontrolnym badaniu moczu nie stwierdzono krwinkomoczu ani cech zakażenia układu moczowego. Chora w trakcie hospitalizacji była konsultowana przez neurologa, nie znaleziono podstaw do dalszej diagnostyki. W trakcie hospitalizacji uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego, zmniejszenie się objawów

Parametr	Dzień 0. (dzień przyjęcia)	3. dzień hospitalizacji	9. dzień hospitalizacji	Normy
Kreatynina [mg/dl]	1,8	1,2	1,0	0,5–0,9
Mocznik [mg/dl]	48	30	36	15–43
CK [U/l]	6691	5072	750	26–145
ALT [U/l]	40	–	47	0–33
AST [U/l]	109	–	50	0–31
TSH [μ U/ml]	452	–	8,4	0,27–4,2
ft3 [pmol/l]	<0,6	–	5,49	3,2–6,9
ft4 [pmol/l]	<0,5	–	12,1	12–22

ALT – alanine transaminase, aminotransferaza alaninowa; **AST** – aspartate transaminase, aminotransferaza asparagianinowa; **CK** – creatine kinase, kinaza kreatynowa; **ft3** – free triiodothyronine, wolna trijodotyronina; **ft4** – free thyroxine, wolna tyroksyna; **TSH** – thyroid stimulating hormone, hormon tyreotropowy.

Tab. 1. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu i w kolejnych dniach hospitalizacji

bólowych, w dniu wypisu pacjentka chodziła samodzielnie. Zalecono regularne przyjmowanie leków i dalszą kontrolę w poradni endokrynologicznej.

OMÓWIENIE

Niedoczynność tarczycy należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób endokrynologicznych. Podstawą leczenia tej jednostki chorobowej jest suplementacja hormonów tarczycy, a cele leczenia obejmują wycofanie objawów choroby i uzyskanie eutyreozy⁽⁶⁾. Najczęściej stosowany lek w niedoczynności tarczycy to lewotyroksyna, czyli syntetyczna forma tyroksyny. W krajach rozwiniętych znajduje się ona w czołówce najczęściej przepisywanych leków; amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) podaje, że na lewotyroksynę wystawianych jest rocznie 100 mln recept, co plasuje ją na drugim miejscu na liście najczęściej przepisywanych leków w tym kraju⁽⁷⁾. W przypadku nieskuteczności monoterapii lewotyroksyną do schematu leczenia można dołączyć bardziej aktywną biologicznie liotyroninę – syntetyczną formę trijodotyroniny⁽⁸⁾. Objawy towarzyszące chorobie są niespecyficzne, pacjenci najczęściej zgłaszają: zmęczenie, senność, nietolerancję zimna, przyrost masy ciała, zaparcia, zmianę barwy głosu i suchość skóry⁽⁹⁾. W grupie objawów stosunkowo często towarzyszących niedoczynności tarczycy wymienia się objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, takie jak sztywność, bóle czy męczliwość mięśni. Potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem jest rhabdomyoliza – definiowana jako zespół chorobowy towarzyszący uszkodzeniu tkanki mięśniowej. W jej przebiegu do krwi uwalniana jest wolna mioglobina, następnie filtrowana przez kłębuszki nerkowe. Przyczyny uszkodzenia włókien mięśniowych w niedoczynności tarczycy są złożone i nie do końca poznane; wskazuje się m.in. rolę niedoboru hormonów tarczycy w zaburzeniach metabolizmu glikogenu i fosforylacji oksydacyjnej, zmianę struktury sarkomeru oraz zaburzenia metabolizmu glikozaminoglikanów⁽¹⁰⁾. Uwolnienie mioglobiny do krążenia w przebiegu rhabdomyolizy prowadzi do uszkodzenia nerek w mechanizmie złożonym⁽¹¹⁾. Składają się na niego m.in. efekt naczyńskurczowy, prowadzący do uszkodzenia kanalików w wyniku

niedokrwienia i bezpośredniej cytotoksyczności mioglobiny dla cewek, niedrożność kanalików dystalnych w wyniku wytrącania się kompleksu białka Tamma–Horsfalla z mioglobina⁽¹²⁾. Nefrotoksyczność może być potęgowana przez niedobór hormonów tarczycy, który powoduje aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron i wzrost odpowiedzi współczulnej, co w konsekwencji prowadzi do spadku przepływu nerkowego⁽¹³⁾. Badania eksperymentalne wskazują też na negatywny wpływ niedoboru hormonów tarczycy na cewkowe mechanizmy zagęszczania moczu⁽¹⁴⁾.

W opisywanym przypadku u pacjentki ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy na podłożu choroby Hashimoto wystąpił ciężki niedobór hormonów tarczycy. Przyczyną tego stanu było zaprzestanie przyjmowania złożonego preparatu lewotyroksyny z liotyroniną. W konsekwencji stężenia wolnych hormonów tarczycy w surowicy były nieznaczalnie niskie dla testów dostępnych w laboratorium szpitalnym. Głównymi powodami zgłoszenia się chorej do szpitala były ból mięśni oraz osłabienie siły mięśniowej, co w połączeniu z wysokimi stężeniami kinazy kreatynowej (ponad 40 razy powyżej górnej granicy normy) w surowicy wskazywało na rhabdomyolizę. Z tego względu pilnie wdrożono płynoterapię dożylną. Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy przy przyjęciu do szpitala (unormowane w trakcie hospitalizacji) pozwoliło rozpoznać ostre uszkodzenie nerek. W trakcie pobytu pacjentki w szpitalu ponownie włączono suplementację hormonów tarczycy, dzięki czemu w ciągu tygodnia nastąpiły znaczne zmniejszenie objawów, normalizacja stężeń ft3 i ft4 w surowicy oraz istotne obniżenie stężenia TSH.

Wcześniejsze epizody bólu i osłabienia mięśni mogą wskazywać na dłuższy wywiad niestosowania się chorej do zaleceń lekarskich. Hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia, wykluczenia innych przyczyn objawów.

WNIOSKI

U pacjenta z rozpoznaną wcześniej niedoczynnością tarczycy należy zwrócić szczególną uwagę na stosowanie się do zaleceń lekarskich. Brak suplementacji hormonów tarczycy może prowadzić do rozwoju licznych objawów, w konsekwencji prowadzących do stanów zagrażających życiu.

Szybka diagnostyka i bezzwłoczne wdrożenie leczenia odgrywają kluczową rolę w przypadku rhabdomyolizy – działanie to ma na celu ochronę przed toksycznym działaniem mioglobiny na liczne struktury nerki.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do publikacji.

Piśmiennictwo

1. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM et al.: Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 30.
2. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ et al.: Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–2599.
3. Mendes D, Alves C, Silverio N et al.: Prevalence of undiagnosed hypothyroidism in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J* 2019; 8: 130–143.
4. Aoki Y, Belin RM, Clickner R et al.: Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid* 2007; 17: 1211–1223.
5. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N et al.: Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 717–725.
6. Biondi B, Cooper DS: Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine* 2019; 66: 18–26.
7. Fuentes AV, Pineda MD, Venkata KCN: Comprehension of top 200 prescribed drugs in the US as a resource for pharmacy teaching, training and practice. *Pharmacy (Basel)* 2018; 6: 43.
8. Planck T, Hedberg F, Calissendorff J et al.: Liothyronine use in hypothyroidism and its effects on cancer and mortality. *Thyroid* 2021; 31: 732–739.
9. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J et al.: Hypothyroidism. *Lancet* 2017; 390: 1550–1562.
10. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA et al.: Hypothyroid myopathy: a peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 499–519.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR: Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377–385.
12. Bosch X, Poch E, Grau JM: Rhabdomyolysis and acute kidney injury [published correction appears in *N Engl J Med* 2011; 364: 1982]. *N Engl J Med* 2009; 361: 62–72.
13. Udovcic M, Pena RH, Patham B et al.: Hypothyroidism and the heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2017; 13: 55–59.
14. Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK et al.: Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 566–574.