



INSUFFICIENZA RENALE ACUTA IN CORSO DI TIROIDITE DI HASHIMOTO

Teresa Papalia, Rosita Greco, Francesco Mollica, Domenico Mancuso, Renzo Bonfiglio

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Annunziata, Cosenza

Acute renal failure in the course of Hashimoto's thyroiditis

Hashimoto's thyroiditis is the commonest form of autoimmune thyroiditis in the world. It occurs most frequently in women (female/male ratio, 6:1) in the age group between 30 and 60 years. Here we report the case of a 38-year-old Caucasian man who presented with a few days' history of upper limb paresthesias, widespread joint and muscle pain, and headaches. Laboratory findings showed increased CPK, myoglobin and plasma creatinine levels with acute renal failure. Low free T3 and T4 values associated with a high TSH value, the presence of antithyroid globulin and peroxidase autoantibodies pointed to a diagnosis of hypothyroidism with Hashimoto's thyroiditis. Treatment with levothyroxine was initiated and within 2 months normalization of renal function, myoglobin, CPK and thyroid hormone levels was observed. (G Ital Nefrol 2010; 27: 404-8)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Muscular system,
Hypothyroidism,
Acute renal
failure,
Rhabdomyolysis,
Hashimoto's
thyroiditis

PAROLE CHIAVE:

Apparato
muscolare,
Ipotiroidismo,
IRA,
Rabdomiolisi,
Tiroidite di
Hashimoto

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Teresa Papalia
U.O. di Nefrologia, Dialisi
e Trapianto
Ospedale Annunziata
Via Felice Migliori 14
87100 Cosenza
e-mail: teresapapalia@alice.it

INTRODUZIONE

La tiroidite di Hashimoto o tiroidite linfocitaria è l'infiammazione della tiroide più diffusa al mondo. L'età d'esordio è tra i 30 e i 60 anni ma l'incidenza tende ad aumentare anche negli anni successivi. Ha una distribuzione familiare ed è circa 6 volte più frequente nelle donne (F:M 6/1) con una incidenza che varia dal 9 al 15% (1). È una patologia di tipo "autoimmune", cioè determinata da un'auto-aggressione del sistema immunitario, con produzione di anticorpi e cellule killer verso il tessuto tiroideo, che viene progressivamente distrutto. L'evoluzione più frequente è l'ipotiroidismo, cioè una riduzione dell'attività funzionale della ghiandola (2, 3).

I pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto presentano una sintomatologia molto variabile correlata all'andamento clinico della malattia, all'età di insorgenza e alla presenza di malattie concomitanti. Nella maggior parte dei casi l'esordio della malattia è lento e asintomatico fino alla manifestazione dei segni di ipotiroidismo conclamato. La sintomatologia tipica dell'ipotiroidismo è caratterizzata da facile affaticamento, depressione, intolleranza al freddo, difficoltà di concentrazione, perdita dei capelli. Spesso concomita anche un ingrossamento della ghiandola (gozzo) che

progressivamente diviene più dura alla palpazione. I pazienti con tiroidite autoimmune presentano costantemente alti livelli ematici di autoanticorpi antitiroidei. Gli anticorpi antitireoglobulina (ATA-T) sono presenti nel 70% dei soggetti con tiroidite di Hashimoto mentre gli anticorpi antimicrosomi, che sembrano in realtà essere anticorpi antiperossidasi tiroidea (TPO), sono praticamente presenti in tutti i pazienti (4, 5). Questi ultimi anticorpi hanno anche attività citotossica e il loro titolo è in stretta correlazione con il danno istologico. Gli ormoni tiroidei agiscono sulla funzione di molti organi e tessuti del corpo. Come viene riportato nel successivo caso clinico anche la funzione renale è influenzata dall'assetto tiroideo.

CASO CLINICO

Un maschio caucasico di 38 anni giungeva in Pronto Soccorso (P.S.) per l'insorgenza da alcuni giorni di parestesie agli arti superiori, dolori muscolari e articolari, cefalea e sensazione di gonfiore alle mani. All'ingresso in P.S. venivano riscontrati elevati valori pressori (PA, 240/140 mmHg) e succulenza perimalleolare. Gli esami ematochimici evidenziavano colesterolo

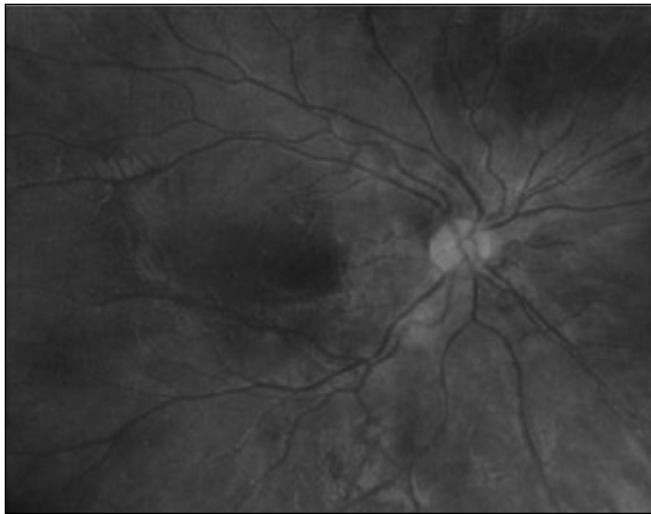


Fig. 1 - Esame del fondo oculare: assenza di incroci artero-venosi con vasi retinici normali.

374 mg/dL, colesterolo HDL 30 mg/dL, trigliceridi 294 mg/dL, uricemia 8,9 mg/dL, creatinina plasmatica (PCr) 2,2 mg/dL, CPK 2950 U/L, mioglobina 291 ng/mL, AST 103 UI/mL, Hb 11 g/dL. La clearance della creatinina calcolata con la formula MDRD era 36 mL/min/1.73 m² (6). Per tale quadro biumorale si inviava il paziente in Nefrologia, dove veniva confermata l'insufficienza renale in assenza di proteinuria e microalbuminuria. Al ricovero i dati antropometrici erano i seguenti: peso corporeo 100 Kg, altezza 186 cm (BMI 28.8), circonferenza addome 110 cm.

L'anamnesi familiare era positiva per ipertensione arteriosa. Nell'anamnesi fisiologica: regolare attività sportiva, non fumatore. Anamnesi patologica prossima: riscontro di elevati valori pressori associati a cefalea, senso di oppressione precordiale, costrizione della glottide e dispnea da sforzo circa 6 mesi prima del ricovero. In quell'occasione, ai controlli ematochimici, presenza di dislipidemia, iperuricemia e modesto incremento della PCr (1.3 mg/dL) cui era seguita una restrizione dietetica.

La negatività della batteria auto-anticorpale (ANA, anti-DNA, ENA, AMA, ASMA, Fattore Reumatoide), consentiva di escludere una patologia sistemica su base autoimmune. Il test per alcoemia e droghe risultava negativo, anticorpi antivirali (es.: EBV IgM) assenti, riferita non intensa attività sportiva nei giorni precedenti il ricovero. L'assenza di traumi recenti, di una disidratazione eccessiva, nonché una mancata assunzione di statine e la normalità della diuresi consentivano anche in assenza di biopsia renale di ritenere poco probabile la rabdomiolisi quale possibile concausa dell'IRA. La funzionalità cardiaca risultava nella norma, l'esame del fundus oculi era negativo per restringimento dei vasi retinici arteriolari e/o incroci

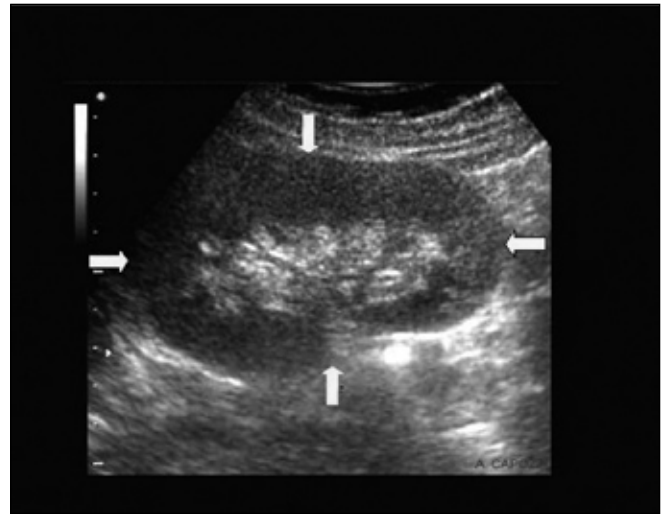


Fig. 2 - Ecografia renale: reni simmetrici, di normali dimensioni con rapporto cortico-midollare conservato.

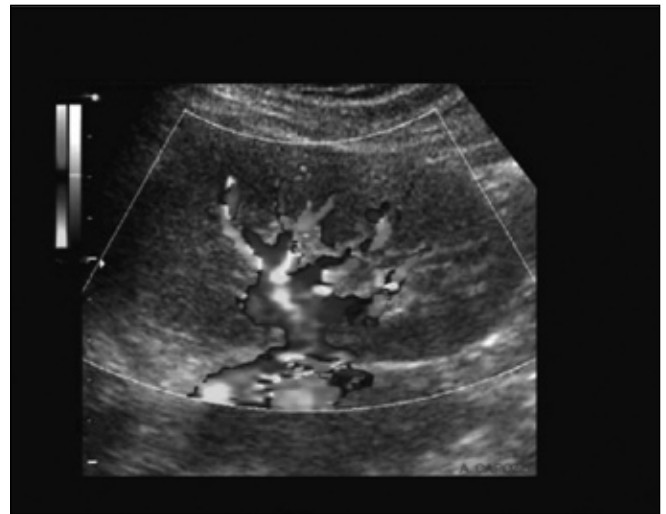


Fig. 3 - ECD renale: omogenea perfusione dei due reni.

artero-venosi (Fig. 1). L'assenza di microalbuminuria, la normalità dell'ecografia (reni simmetrici, di normali dimensioni con rapporto cortico-midollare conservato) e dell'ecocolordoppler (ECD) renale (Figg. 2-3) consentivano di escludere una nefropatia ipertensiva.

Poiché l'ecografia renale e l'ECD, avevano escluso asimmetria delle ombre renali, quadri di ischemia del parenchima renale, anomalie morfologiche delle arterie renali e dell'aorta ed in considerazione del significativo incremento della PCr non si effettuava TC addome con mezzo di contrasto. Non si eseguiva la biopsia muscolare essendo l'indagine notoriamente sconsigliata in corso di rabdomiolisi. Il profilo tiroideo, eseguito all'ingresso mostrava un quadro di ipotiroidismo (FT3 1.2 pg/mL e FT4 0.1 ng/dL), valori di TSH

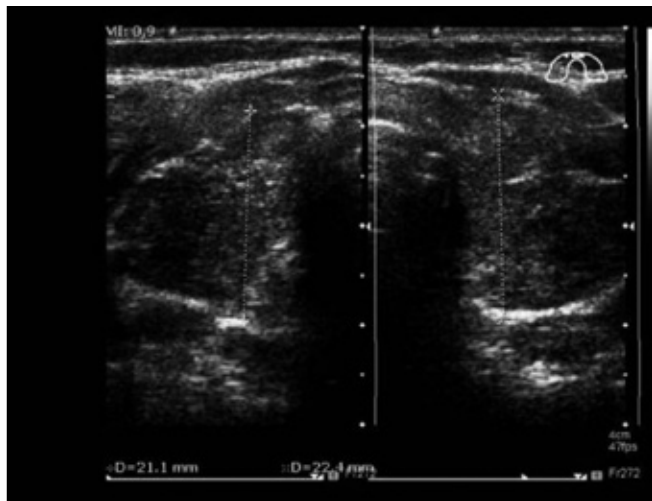


Fig. 4 - Ghiandola tiroidea lievemente aumentata di volume, ipoecogena, con ecostruttura disomogenea, con strie iperecogene, margini lobari irregolari con aspetto pseudo lobulato.

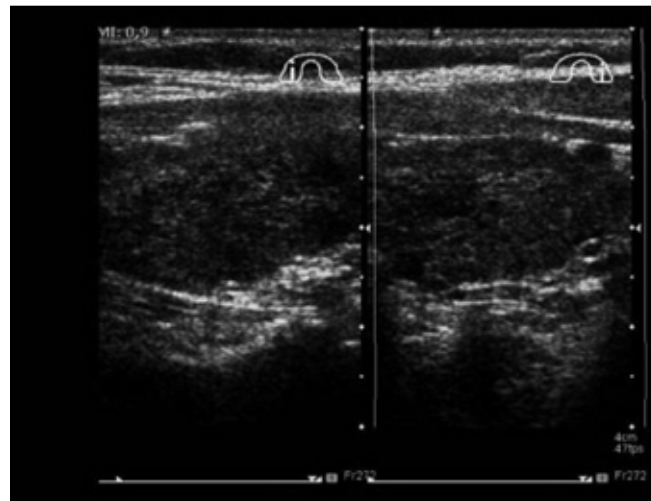


Fig. 5 - Presenza di linfonodi reattivi loco-regionali.

elevati (206 μ UI/mL) con positività per gli anticorpi ATA-T (1506 UI/mL) e TPO (195 UI/mL) e calcitonina nella norma (5 pg/mL), HBV Ag e HCV Ab negativi. Biochimica ed autoimmunità tiroidea consentivano in presenza di un'anamnesi personale negativa per tiroidectomia, uso di farmaci antitiroidei di sintesi, litio, contrasti iodati, dopamina e glucocorticoidi di escludere un quadro di ipotiroidismo secondario o centrale. L'ecografia tiroidea che mostrava una ghiandola lievemente aumentata di volume, ipoecogena a ecostruttura disomogenea con margini lobari irregolari strie iperecogene e linfonodi reattivi loco-regionali (Figg. 4, 5) e l'autoimmunità tiroidea positiva consentivano di porre diagnosi di ipotiroidismo in tiroidite di Hashimoto.

Il paziente veniva, pertanto, trattato con levotiroisina (1 μ g/Kg/die), diuretico (furosemide), allopurinolo, dieta ipocalorica e iposodica (NaCl 3g/die).

Dopo quasi 2 mesi di terapia si osservava una normalizzazione della funzione renale, PCr 0.7 mg/dL, del CPK (102 U/L), della mioglobina (91 ng/mL), una riduzione progressiva del TSH (90 μ UI/mL) con FT3 3.84 pg/mL e FT4 12.4 pg/mL, un decremento ponderale di oltre 20 Kg e una normalizzazione della PA in assenza di terapia ipotensivante (120/70 mmHg).

DISCUSSIONE

L'ipotiroidismo ha effetti sull'emodinamica cardio-vascolare determinando una riduzione delle resistenze arteriolari periferiche e della pressione arteriosa oltre all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) con il conseguente aumento del riassorbimento tubulare del sodio (7-11). Questi meccanismi

determinano un aumento del volume plasmatico e del precarico cardiaco. Di conseguenza uno stato di ipotiroidismo può evolvere in un aumento delle resistenze vascolari periferiche con incremento della pressione diastolica, un aumento del postcarico cardiaco e la depressione dell'asse RAA con effetto cronotropo e inotropo cardiaco negativo e riduzione della pompa cardiaca del 30-50% (3, 9). L'incremento delle resistenze vascolari periferiche si proietta anche a livello renale con una vasocostrizione intraparenchimale e conseguente riduzione del flusso plasmatico renale (RPF), del filtrato glomerulare (GFR) e delle capacità di riassorbimento ed escrezione tubulare (12, 13). Inoltre la ridotta gittata cardiaca con ridotto volume circolante potenzia ulteriormente la riduzione del flusso ematico renale con l'insorgenza di un quadro di insufficienza renale funzionale (14, 18). L'incapacità ad eliminare il carico di acqua quotidiano, causata dalla riduzione dei fluidi che raggiungono il segmento tubulare distale del nefrone, dall'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico e dall'inibizione del sistema RAA, può causare iponatremia, presente nel 45% dei pazienti con ipotiroidismo, e mixedema (19, 21). Inoltre poiché il T3 circolante stimola la sintesi di eritropoietina, nei pazienti ipotiroidei si osserva un'anemia normocromica e normocitica (3, 9, 12).

La rhabdmiolisi presente nel nostro paziente, solitamente causata da numerosi fattori è caratterizzata da uno squilibrio tra il consumo e la sintesi di energia muscolare (22, 24). In corso di ipotiroidismo il coinvolgimento muscolare è frequente e si accompagna a lieve o moderato incremento del CPK (generalmente meno di 10 volte rispetto al valore massimo di normalità). L'esatta causa di tale associazione è ancora da chiarire.

re. In lavori recenti vengono ipotizzate anomalie della glicogenolisi, del metabolismo ossidativo mitocondriale o meccanismi autoimmuni (25, 27). Pertanto l'ipotiroidismo severo presente nel nostro caso clinico può giustificare il maggiore coinvolgimento muscolare.

La tiroidite di Hashimoto può essere associata ad altre malattie tipicamente legate ad una alterata funzione del sistema immunitario quali: malattia di Basedow-Graves, gastrite atrofica, morbo celiaco, epatite virale C, miastenia, xerostomia, cheratoconjuntivite secca, deficit surrenalico, insufficienza ovarica prematura (P.O.F. o menopausa precoce), vitiligo, Sindrome di Schmidt (insufficienza surrenale, ipoparatiroidismo, diabete mellito, insufficienza ovarica).

La diagnosi oltre che sui rilievi anamnestici (storia familiare e personale clinica del paziente) e sull'esame obiettivo (ispezione e palpazione della ghiandola tiroidea e del collo) si basa su importanti indagini di laboratorio e strumentali come il dosaggio del TSH, delle frazioni libere degli ormoni tiroidei circolanti nel sangue (FT3 e FT4), la ricerca degli anticorpi TPO e ATA-T. Utile è anche la ricerca di anticorpi anti-recettore del TSH e l'ecografia tiroidea. Quest'ultima permette lo studio morfologico del parenchima ghiandolare ed una valutazione delle sue dimensioni. Talvolta può anche essere necessario il ricorso all'esame citologico (ago-aspirato) e/o alla scintigrafia. Nella diagnostica differenziale è bene sempre escludere l'assunzione di farmaci che possono indurre la formazione di anticorpi contro la tiroide come amiodarone, alfa-interferone, interleuchina 2.

La terapia è data in relazione alla funzione tiroidea al momento della diagnosi e si basa sulla somministrazione di una terapia sostitutiva con levotiroxina (LT4) alla dose di 1.0-1.6 µg/Kg/die con una dose iniziale che può essere inferiore alla dose teorica, titolando poi ad intervalli regolari la stessa fino al raggiungimento della dose efficace. Il ripristino dello stato eutiroidico, che rappresenta l'obiettivo della terapia si può ottenere in poche settimane. La riduzione del TSH rappresenta il marcatore ideale dell'efficacia terapeutica.

Come nel nostro caso clinico l'ipotiroidismo si può associare ad un incremento reversibile della PCr in adulti e bambini (28, 29). Inoltre le patologie tiroidee possono anche associarsi a differenti forme di glomerulonefriti. La forma più frequentemente descritta è la glomerulonefrite (GNF) membranosa con sindrome nefrosica. Sono state inoltre riportate associazioni con GNF a depositi mesangiali di IgA, GNF membranocapillare, membranoproliferativa e a lesioni minime (30-32).

Il caso descritto sottolinea l'importanza e l'utilità del dosaggio del TSH in pazienti con insufficienza renale acuta di difficile interpretazione, anche quando non sono presenti chiari sintomi di insufficienza tiroidea.

TEST DI VERIFICA

1) Qual è l'incidenza della tiroidite di Hashimoto?

- a. 10-20%
- b. 9-15%
- c. 3-5%
- d. 40-50%

2) Quale tipo di Glomerulonefrite si manifesta con maggiore frequenza in corso di tiroidite di Hashimoto?

- a. GNF membranosa
- b. GNF membranocapillare
- c. GNF IgA
- d. GNF a lesioni minime
- e. Tutte quelle citate

3) Quali sono i criteri diagnostici della Tiroidite di Hashimoto?

- a. TSH, FT3, FT4
- b. Ormoni tiroidei, autoAb tiroidei
- c. Ormoni tiroidei, autoAb tiroidei, ecografia tiroidea
- d. Ormoni tiroidei e CPK

RIASSUNTO

La Tiroidite di Hashimoto è la causa più diffusa al mondo di tiroidite autoimmune. I pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto presentano una sintomatologia molto variabile correlata all'andamento clinico della malattia, all'età di insorgenza e alla presenza di malattie concomitanti. Viene presentata la storia clinica di un uomo caucasico di 38 anni che riferiva da alcuni giorni parestesie agli arti superiori, dolori muscolari e articolari, cefalea. Agli esami mostrava un rialzo degli indici di funzione renale, del CPK e della mioglobina. La diagnosi di tiroidite di Hashimoto è stata posta per il riscontro di un profilo tiroideo alterato (stato di ipotiroidismo con TSH elevato) in presenza di anticorpi anti-tireoglobulina e anti-perossidasi, associato a rhabdmiolisi e insufficienza renale. L'ipotiroidismo è una patologia che influenza la funzione renale. Gli effetti dell'ipotiroidismo sulla funzione renale non sono ancora del tutto noti. La funzione renale del nostro paziente è migliorata grazie all'efficacia del trattamento della patologia tiroidea con ripristino dello stato eutiroidico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
2. Volpé R. Immunoregulation in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1994; 4: 373-7.
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725-35.
4. Baloch Z, Carayon P, Conte-Decolx B, et al. Guidelines Committee National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
5. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263: 1529-32.
6. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1909-13.
7. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
8. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12: 447-52.
9. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 139-50.
10. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005; 26: 704-28.
11. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968-74.
12. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, García-Están J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 197-212.
13. Kaptein EM, Quion-Verde H, Massry SG. Hemodynamic effects of thyroid hormone. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 151-9.
14. Kaptein EM. Thyroid function in renal failure. *Contrib Nephrol* 1986; 50: 64-72.
15. Katz AI, Lindheimer MD. Actions of hormones on the kidney. *Annu Rev Physiol* 1977; 39: 97-133.
16. Katz AI, Emmanouel DS, Lindheimer MD. Thyroid hormone and the kidney. *Nephron* 1975; 15: 223-49.
17. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 187-97.
18. van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol* 2009; 160 (3): 205-15.
19. Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med* 1978; 64: 613-21.
20. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 534-9.
21. Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971; 51: 41-53.
22. Mazokopakis EE. Unusual causes of rhabdomyolysis. *Royal Australasian College of Physicians* 2008.
23. Counselman FL. Rhabdomyolysis. In: Tintinalli JE, ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 5th edn. New York: McGraw-Hill Co. Inc.; 2000; 1841-5.
24. Mazokopakis E, Christias E. A case of acute rhabdomyolysis of multiple etiology. *Galenus* 2001; 43: 405-13.
25. Barahona MJ, Mauri A, Sucunza N, Paredes R, Wägner AM. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. *Endocr J* 2002; 49: 621-3.
26. Kisakol G, Tunc R, Kaya A. Rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50: 221-3.
27. Wiles CM, Young A, Jones DA, Edward RH. Muscle relaxation rate, fibre-type composition and energy turnover in hyper- and hypo-thyroid patients. *Clin Sci* 1979; 57: 375-84.
28. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 79-82.
29. Karanikas G, Schütz M, Szabo M, et al. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 41-5.
30. Valentín M, Bueno B, Gutiérrez E, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune thyroiditis. *Nefrologia* 2004; 24 (Suppl. 3): 43-8.
31. Grcevska L, Polenakovic M, Petrussevska G. Membranous nephropathy associated with thyroid disorders. *Nephron* 2000; 86: 534-5.
32. Akikusa B, Kondo Y, Iemoto Y, Iesato K, Wakashin M. Hashimoto's thyroiditis and membranous nephropathy developed in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 260-3.