

Rhabdomyolisis Pada Kondisi Krisis Tiroid

Nanny Natalia Mulyani Soetedjo,* Luse Loe,**
Maya Kusumawati,*Ervita Ritonga,* Hikmat Permana*

*Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran – RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

**Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Atma Jaya, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta

Abstrak

Pendahuluan: Kondisi rhabdomyolisis dengan krisis tiroid sangat jarang terjadi, di dunia hanya ada terdapat 7 laporan kasus. Kasus ini merupakan kasus kedelapan yang dilaporkan.

Laporan Kasus: Laporan kasus mengenai seorang laki-laki 46 tahun dengan Graves' Disease yang datang dengan krisis tiroid dan rhabdomyolisis.

Diskusi: Pasien datang dengan sesak dan jantung berdebar-debar sejak 10 jam sebelum masuk RS ada takikardi (160 kali/menit), takipnea (26 kali/menit), pembesaran tiroid, kelemahan motorik, ronki basah kasar paru bilateral dengan Burch-Wartofsky Point Scale: 60 dan Japan Thyroid Association: TS2 first combination. Laboratorium menunjukkan peningkatan hormon tiroid fT4 >5.0, TSHs: 0.06 uIU/ml, positif TRAb dan Anti TPO, hiperkalemia (7.7 meq/L), ureum 144 mg/dl, kreatinin 1.92 mg/dl, peningkatan creatine kinase (CK) 3645 U/L. Pasien diterapi dengan tatalaksana krisis tiroid (propiltiourasil, lugol, dexamethasone) dan terapi tambahan (dobutamin, digoksin, furosemide, antibiotika, terapi hiperkalemia). Pasien pulang setelah 11 hari perawatan dengan resolusi klinis dan perbaikan kadar CK, ureum, dan kreatinin.

Kesimpulan: Hipertiroid dapat menyebabkan rhabdomyolisis. Kondisi ini perlu diwaspadai dan menjadi diagnosis banding pada rhabdomyolisis non traumatik yang disertai gangguan ginjal akut, sehingga penatalaksanaan dapat dilakukan lebih cepat dan baik.

Kata kunci: Rhabdomyolisis, hipertiroid, Graves' disease

Rhabdomyolysis in Thyroid Crisis

Nanny Natalia Mulyani Soetedjo,* Luse Loe,**
 Maya Kusumawati,* Ervita Ritonga,* Hikmat Permana*

*Endocrinology, Metabolic and Diabetes Division, Internal Medicine Department,
 Faculty of Medicine Padjajaran University –
 Dr. Hasan Sadikin Central General Hospital Bandung, Indonesia
 **Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Science,
 Atma Jaya Catholic University of Indonesia, Jakarta

Abstract

Introduction: Hyperthyroidism might lead to rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis in thyroid crisis is very rare, currently there are only 7 cases in the world. This is the eight cases in the world that had been reported.

Cases: We reported a case of a 46-year-old man with Graves' Disease who presented with thyroid crisis and rhabdomyolysis.

Discussion: The patient came with shortness of breath and palpitations for 10 hours before admission. Tachycardia, tachypnea, thyroid enlargement, motoric weakness, and bilateral lung crackles were noted. The Burch-Wartofsky Point Scale was 60 and the Japan Thyroid Association grade was TS2 first combination. Laboratory showed hyperkalemia (7.7 meq/L), increase in urea (144 mg/dl), creatinine (1.92 mg/dl), fT4 (>5.0), TSHs (0.06 uIU/ml) creatine kinase (3645 U/L), positive TRAb and Anti-TPO. The patient was treated with thyroid crisis management (propylthiouracil, lugol, dexamethasone) and supportive treatment (dobutamine, digoxin, furosemide, antibiotics, hyperkalemia therapy). After hospitalized for 11 days, the patient was discharged with resolution clinical symptom and levels of CK, urea, and creatinine.

Conclusion: Hyperthyroidism might lead to rhabdomyolysis. This condition needs to be recognized and becomes a differential diagnosis in non-traumatic rhabdomyolysis accompanied by acute kidney injury. Therefore, can lead to appropriate and prompt management.

Keywords: Rhabdomyolysis, hyperthyroidism, Graves' disease

Pendahuluan

Kasus rhabdomyolisis selama ini dikaitkan kondisi traumatik, olahraga yang berat atau pada kondisi yang non traumatik berkaitan dengan penggunaan alkohol, obat-obatan, gangguan elektrolit, dan kondisi yang berhubungan dengan suhu seperti *temperature induced stress* yaitu *neuroleptic malignant syndrome & malignant hyperthermia*.^{1,2} Penyebab rhabdomyolisis lain adalah gangguan hormon tiroid.^{1,2} Rhabdomyolisis sangat jarang terjadi pada kondisi hipertiroid.¹⁻³ Rhabdomyolisis pada kondisi hipertiroid di dunia saat ini hanya terdapat 7 kasus yang telah dilaporkan.³ Kami melaporkan satu laporan kasus rhabdomyolisis pada pasien dengan *Graves' Diseases* yang datang dengan krisis tiroid.

Ilustrasi Kasus

Seorang laki-laki berusia 46 tahun datang IGD RS Hasan Sadikin dengan keluhan utama sejak 10 jam SMRS, sesak hebat disertai dengan keluhan jantung berdebar-debar. Keluhan ini sudah dirasakan sejak satu minggu SMRS dan bertambah berat dalam 10 jam SMRS. Pasien juga mengeluh adanya nyeri ulu hati berulang disertai mual, dan penurunan nafsu makan dan berat badan. Keluhan panas badan tidak diperhatikan oleh pasien. Tidak ada keluhan panas badan, batuk, nyeri dada, mata kuning, nyeri kelemahan otot, dan diare. Pasien baru mengetahui adanya bak air kencing seperti darah saat di rumah sakit.

Sejak 9 bulan SMRS berat badan pasien turun sebanyak 24 kilogram. Penderita dikatakan sakit hipertiroid, minum methima-

zole 40 mg setiap hari dan propranolol 3x10 mg namun berhenti minum obat sendiri sejak 3 minggu SMRS. Satu minggu terakhir pasien menjadi berdebar-debar dan ada keluhan gemetar. Pasien juga mempunyai hipertensi sejak 10 tahun yang lalu dan rutin minum amlodipin 5 mg hari. Pasien tidak ada riwayat trauma sebelumnya, bekerja sebagai petugas keamanan di perusahaan, tidak ada riwayat minum statin atau obat-obatan lain selain obat tiroid dan obat hipertensi, pasien juga menyangkal riwayat minum-minuman alkohol, adanya kejang dan latihan fisik sebelumnya.

Pasien tampak sakit berat, kesadaran compos mentis, sakit berat, tekanan darah: 100/60 mmHg, HR: 160 per menit irama atrial, RR: 26 kali per menit, S: 36.80C, saturasi 100% dengan oksigen 10 liter per menit menggunakan *Nonrebreathing Oxygen Face Mask*, tidak ada exophthalmus, tidak ada proptosis, sklera tidak ikterik, dan teraba pembesaran tiroid terutama pada tiroid kiri ukuran sekitar 2x1.5 cm, tidak teraba benjolan. Pemeriksaan ekstremitas dalam batas normal hanya ada kelemahan general motorik 4/5 yang membaik setelah pasien tidak dalam kondisi syok dan kondisi krisis tiroidnya perbaikan. Pemeriksaan thorax bawah dan tengah ditemukan ronki basah kasar pada bilateral. *Burch-Wartofsky Point Scale*: 60, *Japan Thyroid Association*: TS2 first combination. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hiperkalemia K: 7.7 meq/L (3.5-5.5), ureum 144 mg/dl kreatinin 1.92 mg/dl dengan gula darah sewaktu 159 mg/dl, gambaran analisa gas darah asidosis metabolik terkompensasi, terdapat hormon tiroid $FT_4 > 5.0$ (N: 0,7-1,8 ng/dl), TSHs: 0.06 (N: 0,3-5 uIU/ml), peningkatan SGOT: 2162 U/L, SGPT: 3212 U/L dengan HbsAg dan anti HCV yang non reaktif, peningkatan *creatine kinase* (CK) 3645 U/L (39-308 U/L), serta peningkatan *procalcitonin* 3.9 ng/mL, pada pemeriksaan urinalisa didapatkan makroskopis warna kuning kemerahan, pH 5 dengan mikroskopik eritrosit banyak, leukosit banyak dengan hasil kultur urine negatif pertumbuhan kuman. Pemeriksaan EKG memperlihatkan irama atrial flutter, iskemia lateral dengan *left ventricular strain*. Pemeriksaan foto thoraks memperlihatkan kardiomegali dengan bronkopneumonia kanan. Pemeriksaan antibodi tiroid terdapat peningkatan dengan TRAb 18.92 (1.75 IU/L), Anti TPO 98.06 (5.01 IU/m). Pemeriksaan sidik tiroid memperlihatkan pembesaran tiroid difus dengan adanya nodul tiroid kiri.

Pasien didiagnosis sebagai krisis tiroid pada pasien *Graves' diseases* dengan gagal jantung akut, *rapid atrial fibrillation*, syok

kardiogenik, *acute kidney injury* dan hepatitis iskemik dengan rhabdomyolisis dengan pneumonia. Pasien diterapi sebagai krisis tiroid (propiltiourasil, lugol, dexamethasone), diberikan inotropik dobutamine, digoxin intravena, diuretika (furosemide), antibiotika, hiperkalemia diatasi dengan stabilisasi membran, kalsium glukonas, koreksi dengan bolus insulin serta kalitake, dan hepatoprotektor. Pasien pulang setelah dirawat selama 11 hari pulang tanpa kondisi sesak nafas dan berdebar, bisa berdiri sendiri, perbaikan dari CK menjadi 3645 menjadi 75 U/L, perbaikan fungsi hati SGOT 2162 menjadi 61 U/L, SGPT: 3212 menjadi 408/U/L, dan perbaikan fungsi ginjal ureum 144 menjadi 57 mg/dl kreatinin 1.92 menjadi 0.91 mg/dl, serta kalium menjadi normal, dari 7.7 menjadi 3.5 meq/L, pemeriksaan urine warna kuning jernih, pH 5.5 dengan mikroskopik eritrosit +/-.

Diskusi

Rhabdomyolisis yang sering didapatkan adalah kondisi traumatik, olahraga yang berat atau pada kondisi yang non traumatik berkaitan dengan penggunaan alkohol, obat-obatan, gangguan elektrolit, dan kondisi yang berhubungan dengan suhu seperti pada temperature induced stress yaitu *neuroleptic malignant syndrome & malignant hyperthermia*.^{1,2} Trias gejala dari rhabdomyolisis adalah mialgia, lemas dan mioglobinuria yang didapatkan dengan adanya gambaran urine seperti teh.^{1,2} Sebanyak lebih dari 50% pasien asimtomatik, tidak ditemukan nyeri otot, atau lemas hanya keluhan perubahan warna urine.² Peningkatan nilai CK adalah pemeriksaan test yang paling sensitif untuk mendeteksi adanya jejas pada otot yang dapat mengarahkan ke diagnosis rhabdomyolisis.² Nilai CK dapat meningkat 5 hingga 10 kali dari nilai batas atas.¹ Pada pasien ini hanya didapatkan adanya perubahan warna urine menjadi kemerahan yang baru diketahui pasien saat masuk RS serta peningkatan nilai CK lebih dari 11 kali nilai batas atas.

Rhabdomyolisis dapat terjadi pada kondisi dimana adanya kerusakan langsung pada sel otot atau adanya penurunan suplai energi pada sel otot. Pada kondisi beristirahat, pompa Na^+/K^+ dan Na^+/Ca^+ *exchangers* di membran plasma (*sarcolemma*) bertugas menjaga kadar natrium dan kalsium di dalam sel tetap rendah serta mempertahankan kadar kalium di dalam sel tetap tinggi di dalam serabut otot. Depolarisasi pada otot akan mengakibatkan influx dari Ca^{2+} yang disimpan di *sarcoplasmic reticulum* pindah ke sitoplasma

(*sarcoplasm*) sehingga otot dapat berkontraksi melalui *actin myosin cross-linking*. Semua proses diatas memerlukan energi yang cukup dalam bentuk *adenosine triphosphate* (ATP).^{1,2}

Kerusakan langsung pada sel otot atau adanya penurunan kadar ATP dapat mengganggu konsentrasi elektrolit intrasel, dimana akan terjadi peningkatan kadar natrium dan kalsium intrasel. Peningkatan kadar natrium akan menarik cairan ke dalam sel dan mengganggu integritas ruangan di intrasel. Kadar Ca^{2+} yang tinggi di dalam sel akan mengakibatkan kontraksi dari miofibril, yang akan memperberat kondisi kekurangan ATP serta mengaktifkan *Ca²⁺ dependent proteases* dan fosfolipase yang menginisiasi terjadinya lisis dari membran sel dan kerusakan pada *ion channels*.²

Hormon tiroid penting untuk fungsi biologis, berkaitan dengan metabolisme energi, termogenesis, pertumbuhan dan perkembangan. Otot rangka merupakan salah satu organ target utama dari hormon tiroid.^{3,4} Pada otot rangka terdapat dua ekspresi enzim *iodothyronine deiodinases* yang berfungsi untuk mengaktifkan dan menonaktifkan hormon tiroid. Prohormon T_4 akan berubah menjadi bentuk aktif T_3 oleh enzim *iodothyronine deiodinases* tipe 2 (DIO2). Hormon T_3 dapat tetap berada di sel miosit untuk memberikan sinyal melalui reseptor di nucleus atau keluar dari sel untuk bergabung dengan *extracellular pool*, sebaliknya *iodothyronine deiodinases* tipe 3 (DIO3) mempunyai fungsi untuk menonaktifkan hormon T_3 . Pengaturan ekspresi dan aktivitas dari enzim deiodinase ini penting untuk mengatur kadar hormon T_3 di dalam sel. Pada manusia terdapat polimorfisme yang mengatur gen DIO2 ini.⁴ Pasien dengan hipertiroid yang belum diobati mempunyai nilai T_3 tiga kali yang lebih tinggi dibandingkan yang sudah diobati. Hormon tiroid berperan dalam *upregulation* dari jumlah protein $Na^+-K^+-ATPase$ terutama pada tingkat mRNA subunit $\alpha 2$ dan $\beta 1$ pada otot rangka.⁵

Manifestasi muskuloskeletal pada hipertiroid, periodik paralisis tirotoksikosis, miopati tirotoksikosis dan oftalmopati tiroid. Miopati pada kondisi hipertiroid sangat jarang berhubungan dengan peningkatan nilai CK. Miopati pada kondisi hipertiroid biasa terjadi secara progresif pada otot proksimal baik terjadi atropi atau kondisi *wasting* dengan nilai CK yang normal atau menurun, sebaliknya miopati pada hipotiroid dapat merubah jenis serabut otot rangka.^{3,6} Terdapat tujuh kasus rhabdomyolisis yang berkaitan dengan

kondisi hipertiroid. Tiga kasus dengan kondisi krisis tiroid dimana satu diantaranya meninggal karena kondisi gagal jantung, gagal hati dan *disseminated intravascular coagulation*. Empat kasus lainnya tidak memenuhi kriteria krisis tiroid, dimana terdapat 3 kasus dengan gejala nyeri dan kram pada otot, pada 2 kasus sebelumnya dipresipitasi oleh olahraga.³

Hubungan krisis tiroid atau hipertiroid dengan rhabdomyolisis belum diketahui secara pasti, diduga bersifat multifaktorial seperti adanya peningkatan konsumsi energi, penurunan produksi energi dan penyebab lainnya. Kondisi hipermetabolik dapat mengakibatkan penurunan konsumsi energi sel otot. Penyebab rhabdomyolisis dapat disebabkan akibat peningkatan metabolisme intrasel dan penurunan energi pada otot sehingga terjadi kerusakan sel.^{4,7-9}

Pada pasien ini didapatkan adanya peningkatan konsumsi energi dan penurunan produksi energi. Pada pasien ini melakukan penghentian obat tiroid sendiri disertai dengan gejala hipertiroid yang jelas, ditambah ada infeksi pneumonia sehingga mencetuskan kondisi krisis tiroid. Secara klinis didapatkan kondisi syok dan penurunan perfusi ke jaringan yang ditandai dengan kondisi AKI dan hepatitis iskemik, sehingga hal ini mungkin yang mendasari kondisi rhabdomyolisis pada pasien.

Penyebab lain yang bisa mengakibatkan kondisi rhabdomyolisis pada hipertiroid yaitu adanya kekurangan kadar *carnitine*. *Carnitine* diperlukan untuk produksi energi, pada kondisi hipertiroid kadar *carnitine* menurun secara signifikan. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya peningkatan esterifikasi dan ekskresi *carnitine* di urine.¹⁰ Hal ini belum dibuktikan pada pasien ini.

Hal lain yang belum diketahui dan memerlukan penelitian lebih lanjut adalah polimorfisme yang mengatur gen DIO2, dimana DIO2 ini penting sekali peranannya untuk mengaktifkan hormon T_4 menjadi T_3 pada seluruh jaringan termasuk pada sel otot rangka. Konsumsi energi sekaligus kecepatan otot untuk berkontraksi dan relaksasi berbeda-beda tergantung pada tipe serabut otot. Konsumsi energi terendah terdapat ada serabut otot tipe 1, menengah pada serabut tipe IIa dan IIx, dan tertinggi pada serabut tipe IIb. Penggunaan energi berkaitan dengan kecepatan serabut otot serta ekspresi genetik tipe serabut otot. Jumlah ekspresi isoform *sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca²⁺* (SERCA) mempengaruhi pelepasan Ca^{2+} dan *reuptake* ATP oleh *sarcoplasmic reticulum* selama peri-

ode kontraksi dan relaksasi pada setiap tipe serabut otot.⁴ Hal ini mungkin dapat menjelaskan kenapa rhabdomyolisis tidak terjadi pada semua kondisi krisis tiroid.

Kesimpulan

Hipertiroid walaupun sangat jarang terjadi dapat menyebabkan kondisi rhabdomyolisis. Hal ini terjadi sebagai akibat adanya peningkatan konsumsi energi, penurunan simpanan energi dan kondisi hipoperfusi. Telah dilaporkan suatu kasus rhabdomyolisis pada pasien *Graves*' dengan krisis tiroid yang mengalami perbaikan setelah diterapi kondisi krisis tiroidnya beserta faktor pencetusnya yaitu infeksi pneumonia. Kondisi hipertiroid perlu diwaspadai dan menjadi diagnosis banding pada kasus rhabdomyolisis non traumatik yang disertai dengan gangguan ginjal akut, sehingga pasien dapat ditatalaksana lebih cepat dan lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical care*. 2016 Dec;20(1):1-1.
2. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner Journal*. 2015 Mar 20;15(1):58-69.
3. Summachiwakij S, Sachmechi I. Rhabdomyolysis induced by nonstrenuous exercise in a patient with graves' disease. *Case Reports in Endocrinology*. 2014 Feb 11;2014.
4. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle—new insights and potential implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014 Apr;10(4):206-14.
5. Phakdeekitcharoen B, Phudhichareonrat S, Pookarnjanamorakot C, Kijkunasathian C, Tubtong N, Kittikanokrat W, et al. Thyroid hormone increases mRNA and protein expression of Na⁺-K⁺-ATPase α 2 and β 1 subunits in human skeletal muscles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Jan 1;92(1):353-8.
6. Ji YK, Kim SH. Myopathy Associated with Treatment of Graves' Disease. *Medicina*. 2021 Sep 25;57(10):1016.
7. Bennett WR, Huston DP. Rhabdomyolysis in thyroid storm. *The American journal of medicine*. 1984 Oct 1;77(4):733-5.
8. Hosojima H, Iwasaki R, Miyauchi E, Okada H, Morimoto S. Rhabdomyolysis accompanying thyroid crisis: an autopsy case report. *Internal Medicine*. 1992;31(10):1233-5.
9. Lichtstein DM, Arteaga RB. Rhabdomyolysis associated with hyperthyroidism. *The American journal of the medical sciences*. 2006 Aug 1;332(2):103-5.
10. Sinclair C, Gilchrist JM, Hennessey JV, Kandula M. Muscle carnitine in hypo-and hyperthyroidism. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2005 Sep;32(3):357-9.

