



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminaro Central - Caso n° 190

15 de octubre de 2009

Varón de 41 años con rabdomiolisis e hipertiroidismo

Presenta: **Dra. Ana E. Chiesa**
 Discute: **D r. Diego Bértola**
 Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**
 Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Comienza 10 días previos al ingreso con mialgias en miembros inferiores, que se agravaban con la deambulación y mejoraban con el reposo y la sobreelevación de los miembros, y cedían parcialmente con analgésicos. Cuatro días previos agrega en miembros inferiores edemas hasta región infrapatelar. Dos días previos agrega la misma sintomatología en miembros superiores pero de menor intensidad. Niega fiebre, pérdida de peso y síntomas respiratorios, digestivo y urinarios. Refiere 4 semanas previas al ingreso disminución de la medicación antitiroidea de 20 mg/día de metimazol a 2,5 mg indicado por su endocrinólogo de cabecera. Además 2 semanas previas al ingreso realizó tratamiento durante 10 días con ciprofloxacina por vía oral por cuadro compatible con infección urinaria.

Antecedentes personales:

Hipertiroidismo diagnosticado hace 2 años en tratamiento actual con 2,5 mg/ día de metimazol y metoprolol 1 comprimido día.

Ex tabaquista de 40 cigarrillos/día durante 20 años, con abandono del hábito hace 10 años.

Ex etilista de 320 mg/día en forma ocasional, con abandono del hábito hace 10 años.

Examen Físico:

Paciente vigil, orientado en tiempo, espacio y persona. Signos vitales: PA 130/80 mmHg, FC 64 lpm, FR 18 cpm, T 36,2°C.

Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas. Pupilas isocóricas, reactivas. Escleras blancas, mucosas húmedas. Exoftalmos bilaterales. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso completo.

Aparato respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento, murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

Aparato cardiovascular: ruidos normofonéticos, sin tercer ni cuarto ruido; no se ausculta soplo.

Abdomen: globuloso, ruidos hidroaéreos positivos, blando, depresible e indoloro, sin visceromegalias.

Neurológico: funciones superiores conservadas. Pares craneales sin patología.

Miembros: coloración ocre amarronada en miembros inferiores, con edema (+) infrapatelar y dolor moderado a la palpación de masas musculares gemelares principalmente. En miembros superiores dolor leve a la palpación de masas musculares de antebrazos, sin edemas.

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

Hemoglobina (g/dL)	48	46	51
Hematocrito (%)	17	16	17
Glóbulos Blancos/mm ³	18.100	10.200	8.200
Plaquetas/mm ³	279.000	252.000	230.000
Glicemia (mg/dL)	106	128	71
Uremia (mg/dL)	46	47	34
Creatininemia (mg/dL)	1,08	0,96	0,96
Natremia (mEq/L)	137	137	139
Potasemia (mEq/L)	4,27	3,5	4,7
Bilirrubina total (mg/dL)	0,28		
ASAT (UI/L)	86	61	44
ALAT (UI/L)	114	102	86
FA (UI/L)	369		
GGT(UI/L)	38		
Colinesterasa (UI/L)	9.889		
Albúmina (g/dL)	4,80		
LDH (UI/L)	480	371	320
CPK	1.324	830	400

Orina completa: Color amarillo, aspecto límpido, pH 8, densidad 1008, proteínas 0.15 gr/L, leucocitos aislados, sin piocitos.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 60 lpm, AQRS: +60°; onda P 0,08", Intervalo PR: 0,20 segundos, QRS 0,04 segundos, ST isonivelado, intervalo QT: 0,36 segundos.

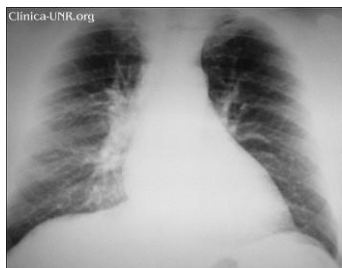
Radiografía de tórax de frente: Técnica inadecuada (descentrada de vértices). Índice cardiotorácico conservado. Sin alteraciones pleuroparenquimatosas.

Evolución:

Se interpreta inicialmente el cuadro como rabdomiolisis, por lo que se inicia hidratación parenteral vigorosa para prevenir daño renal tubular. Durante las primeras 24 hs de internación desapareció el edema en los miembros y el dolor a la palpación de masas musculares, asociado este hecho al reposo en cama. Refiere actualmente gonalgia con la movilización activa de la articulación. Continúa la internación con buen estado general.

Estudios pendientes:

- Laboratorio inmunológico (FAN, Factor reumatoideo).
- Serología para VIH, VHC, VHB.
- Electromiografía.
- Dosaje de hormonas tiroideas.



Radiografía de tórax de frente: Técnica inadecuada (descentrada de vértices). Índice cardiotorácico conservado. Sin alteraciones pleuroparenquimatosas.

Discusión del caso clínico

Hoy tenemos en consideración el caso de un varón de 41 años que consulta por mialgias progresivas, a predominio distal, acompañadas de edema leve de 10 días de evolución. En el laboratorio de ingreso destaca una elevación de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK). También se encuentran leucocitosis y elevación de las enzimas lactatodeshidrogenasa (LDH) y aminotransferasas. El paciente es hipertiroides desde hace 2 años (en una internación provocada por un episodio de parálisis súbita flácida), y recibe tratamiento con tiamidas y betabloqueantes. Refiere cambio en la dosificación desde el comienzo del tratamiento y una dosis de Iodo 131 hace 3 meses. Se obtiene un laboratorio de función tiroidea durante la internación que muestra TSH notablemente aumentada y T4 libre disminuida. Las alteraciones

cardinales del caso son las mialgias y la elevación de las enzimas musculares, por lo que comenzaré analizando éstas.

La CPK es una enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de fosfato de alta energía desde el fosfato de creatina a la adenosina-difosfato (ADP), la cual se convierte en adenosina-trifosfato (ATP). Se halla en altas concentraciones en el tejido muscular esquelético y cardíaco, aunque también está presente en menores cantidades en el cerebro y otros órganos (intestino, pulmón y vejiga). Tiene 3 isoenzimas MM, MB y BB. El músculo esquelético posee principalmente la forma MM (>95%) y el músculo cardíaco las formas MM (80%) y MB (20%). El cerebro, sistema genitourinario y gastrointestinal principalmente la forma BB. En un paciente con **mialgias y elevación de CPK**, es válido suponer el origen muscular esquelético de ésta, aún sin determinar la isoenzima predominante.

Dado que la enzima es intracelular, debe ocurrir daño a nivel de la membrana del miocito y ruptura de mismo para que se eleve en plasma; es decir, **rabdomiólisis**. La necrosis del miocito conlleva a la liberación de sus constituyentes a la circulación. La severidad del cuadro puede variar desde elevaciones asintomáticas de enzimas musculares hasta cuadros extremos, como los desbalances electrolíticos y la falla renal aguda, que pueden comprometer la vida. El síndrome clásicamente incluye: mialgias, elevación de las enzimas musculares (CPK, LDH, AST y ALT) y orinas amarillentas (por la mioglobulinuria). Es frecuente observar hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia, hipocalcemia y acidosis metabólica. En casos graves, la insuficiencia renal aguda es posible. Nuestro paciente presenta mialgias y elevación enzimática, sin alteraciones electrolíticas ni renales. La orina de ingreso fue color amarillo y no amarillenta, con un test negativo para hemoglobulinuria, el cual es típicamente positivo en estos casos, ya que las tiras reactivas no diferencian hemoglobina de mioglobina. No obstante, la afectación muscular es indudable, y quizás de magnitud leve, lo cual podría justificar la ausencia de esos hallazgos.

Las causas de rabdomiólisis se pueden dividir en 3 grandes grupos:

- 1- Causas traumáticas/compresivas
- 2- Causas no traumáticas relacionadas con el esfuerzo
- 3- Causas no traumáticas, no relacionadas con el esfuerzo

Las **causas traumáticas** incluyen los politraumatismos secundarios a accidentes, golpes o catástrofes. Los pacientes inmovilizados durante largos periodos de tiempo (cirugías, coma) sufren rabdomiólisis compresiva, posiblemente secundaria a isquemia

regional. Nuestro paciente no presenta ninguno de estos antecedentes.

Algunos pacientes sin antecedentes traumáticos pueden sufrir rabdomiólisis luego de un **esfuerzo físico**.

Esto puede ocurrir en un músculo sano, cuando la energía para suplir al musculo durante el ejercicio es insuficiente para cubrir las demandas. Esto ocurre en individuos no entrenados que realizan esfuerzos desmedidos, en ambientes cálidos y húmedos, con grandes pérdidas de potasio con la sudoración. En raros casos, el ejercicio puede desencadenar rabdomiólisis en un músculo anormal, como en los pacientes con defectos hereditarios de alguna de las vías metabólicas musculares. Es el grupo de las **miopatías metabólicas**, y el más frecuente es déficit de carnitina-palmitoil-transferasa. Son pacientes con rabdomiólisis de esfuerzo recurrente sin causas evidentes. La rareza de estos cuadros, la ausencia de antecedentes familiares, la edad adulta de aparición de las mialgias de nuestro paciente, la ausencia de relación el esfuerzo, alejan a estos cuadros. También existe una predisposición genética a presentar rabdomiólisis ante la administración de determinados anestésicos inhalatorios, cuadro conocido como Hipertermia Maligna.

Cuando no existe traumatismo ni relación con el esfuerzo, se deben considerar un grupo diversos de patologías. Entre ellas están las miopatías por drogas o tóxicos, por trastornos electrolíticos o endócrinos, y las miositis, infecciosas o inmunitarias. Por último, una amplia miscelánea de trastornos puede afectar el músculo esquelético, sin poder incluirlas en los grupos antes mencionados.

Dentro de las **drogas o toxinas** que pueden afectar la integridad del miocito se encuentran el alcohol, los glucocorticoides, las drogas hipolipemiantes, cocaína, fármacos antimaláricos, colchicina, drogas antirretrovirales, penicilamina e interferón alfa. El *alcohol* produce miopatía de forma aguda y de forma crónica. Es una de las causas más frecuentes de rabdomiólisis no traumática. La forma aguda tiene lugar en pacientes alcohólicos luego de una transgresión severa, posiblemente debido a efecto directo del alcohol o de uno de sus metabolitos sobre los intermediarios del metabolismo del miocito, con afectación de la integridad funcional y estructural de la membrana celular. Los pacientes con este cuadro presentan mialgias generalizadas a predominio sural, calambres y elevación variable de las enzimas musculares. A veces desarrollan insuficiencia renal aguda. La forma crónica se presenta como debilidad proximal progresiva, acompañada de atrofia muscular difusa. No suele producir mialgias, y la elevación de CPK es leve. Nuestro paciente refiere el antecedente

lejano de consumo de alcohol, aunque el consumo actual encubierto es posible. Existe elevación de las transaminasas, que podría ser justificada por la afectación muscular, con predominio de ALT sobre AST y valores normales de GGT, lo cual aleja la posibilidad de una hepatopatía alcohólica concomitante. Parece improbable que el alcohol justifique este cuadro

Los *glucocorticoides* tienen efecto catabólico directo sobre el musculo esquelético, destinado a proveer aminoácidos como sustratos de la gluconeogénesis. También interfieren la actividad del factor de crecimiento similar-insulina (IGF-I), potenciando la apoptosis de los miocitos. Las drogas *hipolipemiantes* son causa conocida de miopatía, en especial las estatinas, combinadas con gemfibrozil o ciclosporina. Inhiben la síntesis de colesterol, componente fundamental de la membrana celular. Además reducen la síntesis de coenzima Q10 (ubiquinona), que juega un rol importante en la producción de energía celular, lo cual podría contribuir. El abuso de *cocaína* produce rabdomiólisis por isquemia secundaria a vasoconstricción, y a alteraciones en el manejo del calcio intracelular. La *hidroxicloroquina* se acumula en los lisosomas inhibiendo las enzimas lisosomales, llevando a la acumulación anormal de glucógeno y fosfolípidos, produciendo casos raros de miopatía. La *colchicina* alteraría el citoesqueleto celular necesario para la normal movilidad de los lisosomas dentro de la célula. Las drogas análogas de nucleósidos, inhibidoras la transcriptasa inversa como la *zidovudina*, inhiben la síntesis de ADN mitocondrial, y la alteración de la fosforilación oxidativa del miocito deriva en miopatía. Por último, la *D-penicilamina* ha sido vinculada con numerosos desordenes autoinmunes, entre ellos una miopatía inflamatoria (indistinguible de la polimiositis). Pacientes que reciben *drogas neurolépticas* pueden sufrir un cuadro caracterizado por fiebre, rigidez generalizada y rabdomiólisis conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno. Todas ellas son drogas que nuestro paciente no refiere haber recibido. Los *betabloqueantes*, particularmente los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), como pindolol y carteolol, han sido vinculados con calambres y elevación de CPK. Nuestro paciente recibe tratamiento con metoprolol, betabloqueante sin ASI. Por lo tanto sería una causa no descrita e improbable de rabdomiólisis.

Los **trastornos electrolíticos** pueden causar rabdomiólisis, entre ellos la *hipopotasemia* (potasio < 2,5 mEq/l) y la *hipofosfatemia*. El laboratorio normal permite descartar estas causas. Diversas **infecciones** se han asociado a rabdomiólisis. Las *infecciones virales* incluyen: influenza A y B, Cocksackie, parainfluenza, adenovirus, Epstein-Barr, citomegalovirus y HIV. La miositis por HIV podría

estar producida por invasión directa del músculo por el mismo virus, con acción citopática directa, una respuesta citotóxica mediada por células, o ambos mecanismos. Es difícil de diferenciar de la miopatía por antirretrovirales. La serología por HIV se encuentra aún pendiente. El paciente no refiere un cuadro clínico previo compatible con ninguna de las virosis antes mencionadas. No obstante, es tan difícil diagnosticar con certeza estas virosis como descartarlas.

Dentro de las parasitosis, la *trichinellosis* es un cuadro a tener en cuenta, si bien no existe el antecedente de ingesta de embutidos, ni cuadro diarreico previo, hemorragias subungueales o edema bipalpebral con inyección conjuntival. La leucocitosis descendió al 3 día, y en la fórmula posterior no se observa eosinofilia. Las *infecciones bacterianas* pueden producir miositis piógena (afectación localizada) y daño muscular por endotoxinas, en los casos de septicemia, sin afectar directamente al músculo. Tampoco es el cuadro clínico del paciente.

Las **miopatías inflamatorias** como la *dermatomiositis* (DM) y *polimiositis* (PM) producen debilidad muscular simétrica y proximal, a veces acompañada de mialgias. Las clásicas lesiones cutáneas de la DM incluyen el "eritema en heliotropo", "pápulas de Gottron", lesiones eritematopapulares fotosensibles, distribuidas en hombros y parte superior de tórax (signos del "chal" y de la "V" del escotelas llamadas "manos de mecánico", telangiectasias periungueales, etc. En algunos casos se puede ver afectación de la musculatura estriada esofágica, lo cual causa disfagia. La afectación pulmonar ocurre en un 10-20% de los casos, en forma de enfermedad pulmonar intersticial difusa. El laboratorio suele mostrar elevación de las enzimas musculares CPK, aldolasa, ALAT, ASAT y LDH. Los ANA están presentes hasta en un 60-80% de los casos, y existen anticuerpos específicos musculares: el anti-Mi-2, anti-SRP y el más conocido: anti-Jo-1 (20%). La electromiografía (EMG) muestra habitualmente cambios miopáticos (potenciales de unidad motora de escasa amplitud y de corta duración, aumento de potenciales polifásicos e irritabilidad de membrana), aunque existe un 10% de falsos negativos. La biopsia muscular usualmente muestra evidencia de miositis inflamatoria. Nuestro paciente no presenta lesiones cutáneas, y el cuadro clínico incluye más mialgias que debilidad. No existieron síntomas inflamatorios sistémicos y la VES es normal. No obstante, el hipertiroidismo en este caso es autoinmune, y las enfermedades autoinmunes suelen asociarse.

Las **enfermedades endócrinas** suelen afectar al músculo durante su curso. Entre ellas no podemos dejar de mencionar, obviamente, tanto al hipotiroidismo como al hipertiroidismo.

La *miopatía hipertiroidea* se presenta en el 70 % de los pacientes sin tratamiento, en forma de debilidad muscular con o sin mialgias o calambres. No obstante, es infrecuente que los síntomas sean relevantes con respecto a otros síntomas de hipertiroidismo, que suelen dominar el cuadro. La patogénesis es aún desconocida, si bien la rápida respuesta al tratamiento antitiroideo y los betabloqueantes sugiere una alteración funcional a nivel metabólico. La forma de presentación puede ser aguda o crónica. La forma aguda es un cuadro raro con debilidad proximal y distal severa, que puede comprometer a los músculos respiratorios. La rabdomiólisis puede estar presente, en los casos de crisis tirotóxicas. La forma crónica es más frecuente, con debilidad proximal, lentamente progresiva, asociada a mialgias. Evoluciona en semanas o meses. En ambos casos no se evidencia atrofia, y la CPK suele ser normal, excepto en las crisis tirotóxicas donde la rabdomiólisis es variable. Suele haber neuropatía periférica asociada por lo que la electromiografía (EMG) muestra un patrón inespecífico (miopático o neuropático) en la mitad de los casos. El tratamiento no es otro que el del hipertiroidismo causal. El paciente tiene el antecedente de hipertiroidismo tratado, actualmente no presenta síntomas compatibles, y tiene un laboratorio de función tiroidea que lo clasifica como hipotiroideo.

Otra forma de afectación muscular relacionada con el hipertiroidismo es la *parálisis periódica tirotóxica*, que si bien no coincide con el cuadro actual del paciente, es sugerido por los antecedentes. Es un raro trastorno neuromuscular, relacionado con defectos en los canales de iones musculares, que se manifiesta como debilidad aguda indolora. La mayoría de las formas suelen ser familiares hereditarias, pero hay formas esporádicas secundarias a hipertiroidismo. Suelen ser pacientes hipertiroides adultos (los casos familiares se dan en pacientes más jóvenes), que sufren episodios de debilidad extrema generalizada, con hiporreflexia o arreflexia y nivel de conciencia preservado. En casos extremos se puede observar parálisis respiratoria letal. Es habitual la hipopotasemia como desencadenante en estos cuadros. La restitución del eutiroidismo elimina los ataques. Los betabloqueantes disminuyen la frecuencia de éstos mientras el tratamiento se instala. La actual presentación de forma subaguda, con mialgias y potasemias normales nos permite diferenciarla.

La *miopatía hipotiroidea* es mucho más frecuente, ocurre en más del 80% de los pacientes con hipotiroidismo. Abarca un amplio espectro de alteraciones:

- Elevaciones asintomáticas de CPK (valores menores a 10 veces el valor normal);
- Mialgias, rigidez muscular, debilidad exageradas por el esfuerzo;
- Hipertrofia muscular generalizada, con CPK elevada (cuando se acompaña de rigidez, calambres

dolorosos y debilidad constituye el síndrome de Hoffmann);

- Miopatía proximal, cuadro de debilidad proximal simétrica acompañado de otros síntomas de hipotiroidismo, EMG normal y biopsia sin cambios inflamatorios;
- Mioedema: endurecimiento y tumefacción localizada del musculo luego de ser percutido, que persiste por 30-60 segundos y luego desaparece (debido a relajación enlentecida);
- Rabdomiólisis con elevaciones masivas de CPK y compromiso renal, por lo general asociado a ejercicio intenso o uso concomitante de estatinas.

Las alteraciones metabólicas resultantes del déficit de hormonas tiroideas explican estos cuadros, en los que la EMG es normal en la mitad de los casos y anormal (con patrón miopático) en la otra mitad. La biopsia, que no suele ser necesaria, no muestra cambios o bien cambios sutiles, que incluyen atrofia de fibras tipo II, hipertrofia de fibras tipo I, acumulo de glucógeno inclusiones mitocondriales y distorsión miofibrilar. Estos cuadros clínicos responden al tratamiento con hormona tiroidea.

Nuestro paciente tiene hipertiroidismo tratado con tiamidas y con Iodo 131 hace 3 meses. Los valores de TSH son elevados y la T4 baja, lo cual indica que efectivamente se encuentra hipotiroideo. El hipotiroidismo posterior al hipertiroidismo es frecuente, ya sea por la propia evolución de la enfermedad de Graves o bien por efecto de la medicación antitiroidea, o ambos. El tratamiento con Iodo radioactivo tiene infrecuentes efectos adversos, a excepción del hipotiroidismo posterior. La declinación de la función tiroidea comienza a manifestarse a partir de las 6 a 12 semanas posteriores de la administración, y debe monitorearse con determinaciones de T4_L y no de TSH, la cual puede permanecer baja durante semanas a pesar la disminución de los valores de T4 y T3 a valores fisiológicos o infra fisiológicos. No es este el caso, en el que tenemos la TSH ya elevada.

No olvidemos que otras endocrinopatías como el *síndrome de Cushing*, la *insuficiencia adrenal*, el *hiperaldosteronismo* y el *hiperparatiroidismo* pueden afectar la función muscular, cuadros que en este contexto parecen improbables, por lo cual no me voy a detener en ellos.

Para concluir, creo que el paciente presento un episodio de rabdomiólisis leve, debido a un hipotiroidismo iatrogeno. Iatrogeno al menos en parte, ya que se encontraba recibiendo tratamiento antitiroideo, y no podemos saber que parte de su hipotiroidismo se debe a la medicación o a la evolución del hipertiroidismo per se. Este episodio de rabdomiólisis leve remitió sin instauración de la terapia sustitutiva hormonal, solo mediando el reposo como medida terapéutica. Correspondería no obstante suspender la medicación antitiroidea actual (metimazol 2,5 mg/día) y comenzar con el tratamiento

con hormona tiroidea, para prevenir nuevos episodios. Si el paciente es llevado a un estado de eutiroidismo y no presenta recurrencias, el diagnóstico estará confirmado. Si por el contrario presenta nuevos cuadros similares, deberíamos plantearnos en ese contexto la realización de exámenes complementarios como laboratorio inmunológico, EMG y biopsia muscular, esgrimiendo las hipótesis diagnósticas que correspondan, las cuales seguramente deberán incluir a las miopatías inflamatorias.

Bibliografía

- 1- D'Ottavio G; Parodi R; Montero J et al. Creatinfosfoquinasa y su aplicación clínica. Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio 2008; XVI:156-9.
- 2- Slater M; Mullins R. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. J Am Coll Surg 1998;186:693-716.
- 3- Schiff H; MacSearraigh E; Kallmeyer JC. Myoglobinuria, rhabdomyolysis and marathon running. J Med 1978;47:463-72.
- 4- Tonin, P, Lewis, P, Servidei, S, DiMauro, S. Metabolic causes of myoglobinuria. Ann Neurol 1990; 27:181.
- 5- Eiser A; Neff M; Slifkin R. Acute myoglobinuric renal failure. A consequence of the neuroleptic malignant syndrome. Arch Intern Med 1982;142:601-3.
- 6- Prendergast B; George C. Drug-induced rhabdomyolysis--mechanisms and management. Postgrad Med J 1993;69:333-6.
- 7- Itoh H; Jingu Y; Numakami K et al. Effects of beta-blocking agents on the release of various enzymes in muscular tissues. Kitasato Arch Exp Med 1993;65:57-63.
- 8- Shintani S; Shiigai T; Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. Eur Neurol 1991;31:396-8.
- 9- Kim H; Choi J; Jang S; Chang Y et al. Recurrent rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure in a patient with polymyositis. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2255-8.
- 10- Bennett W; Huston D. Rhabdomyolysis in thyroid storm. Am J Med 1984;77:733-5.
- 11- Duyff R; Van den Bosch J; Laman D et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:750-5.
- 12- Lichtstein D; Arteaga R. Rhabdomyolysis associated with hyperthyroidism. Am J Med Sci. 2006 Aug;332(2):103-5
- 13- Scott K; Simmons Z; Boyer P. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. Muscle Nerve. 2002;26:141-4.
- 14- Sekine N; Yamamoto M; Michikawa M et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism. Intern Med 1993;32:269-71.
- 15- Franklyn J. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 1994;330:1731-8.
- 16- Graham G; Burman K. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. Ann Intern Med 1986;105:900-5.