

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RIJETKI MIOZITISI I MIOPATIJE RARE MYOSITIDES AND MYOPATHIES

Nada Čikeš ♦ Marko Barešić

Sažetak

Upalne bolesti mišića obuhvaćaju dermatomiozitis, polimiozitis, miozitis s inkluzijskim tijelima te sekundarne upalne miopatije u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva, malignih bolesti, sarkoidoze i Behçetove bolesti. U članku se prikazuje miozitis s inkluzijskim tijelima.

Diferencijalna dijagnoza proksimalne mišićne slabosti uključuje i niz neupalnih miopatija. Kao primjer miopatije koju izazivaju lijekovi prikazuje se statinska miopatija. U skupini infektivnih miopatija izdvojene su parazitske miopatije. Ukratko su prikazane endokrine miopatije.

Ključne riječi

miozitis, miopatija, infektivna miopatija, miopatija uslijed lijekova

Summary

Inflammatory myopathies comprise dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis, secondary myopathies associated with connective tissue diseases, malignancies, sarcoidosis and Behçet's disease. In the article the inclusion body myositis is presented.

Differential diagnosis of proximal muscle weakness also includes certain non-inflammatory myopathies. The statin myopathy, as an example of the drug-induced myotoxicity, is elaborated. The infectious myopathies are described with the emphasis on parasitic myopathy. The endocrine myopathies are overviewed.

Keywords

myositis, myopathy, infectious myopathy, drug-induced myopathy

Uvod

Miopatije kao bolesti skeletnog mišića mogu biti rezultat upale u sklopu autoimune bolesti, genetskog defekta strukturnog proteina, metaboličkog poremećaja, infekcije, djelovanja lijekova itd. Obično se očituju simetričnom slabošću proksimalne skupine mišića, mijalgijama, netolerancijom napora, u serumu se mogu utvrditi povišene vrijednosti kreatin kinaze (CK). Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir idiopatske upalne bolesti - polimi-

ozitis, dermatomiozitis i miozitis s inkluzijskim tijelima te sekundarne upalne promjene u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva, malignih bolesti, sarkoidoze i Behçetove bolesti. Diferencijalna dijagnoza proksimalne mišićne slabosti uključuje i niz neupalnih miopatija. Među miopatijama koje izazivaju lijekovi najčešće se spominju statinske miopatije. Postoji niz virusnih, bakterijskih i parazitskih infekcija koje se mogu očitovati miopatijom (1).

Miozitis s inkluzijskim tijelima

Miozitis s inkluzijskim tijelima (IBM, prema eng. *inclusion body myositis*) je stečena bolest mišića, progresivnog tijeka, izrazito rezistentna na različite načine liječenja. Učestalost se procjenjuje na 4-9 oboljelih na milijun stanovnika. Mišićna slabost kao glavna karakteristika bolesti nastupa postupno i podmuklo tijekom više mjeseci i godina. Od pojave prvih simptoma do konačne dijagnoze prosječno prođe oko 5-6 godina. Zahvaćenost mišića najprije se očituje kao slabost distalne muskulature gornjih

udova, te kasnije i proksimalne muskulature ruku i nogu zbog čega u bolesnika nastaju smetnje vezane uz hod. Bolesnici navode otežano ustajanje, izvođenje čučnja, a u kasnijem tijeku bolesti dolazi do značajne atrofije muskulature. Značajan broj bolesnika opisuje i disfagiju (1-4).

Jasan etiološki uzrok IBM-a do danas nije točno poznat. Pretpostavlja se da je riječ o multifaktorski nastaloj bolesti s čimbenicima naslijeđa, okoliša, životnog stila i starenja organizma.

Postoje dva oblika IBM-a. Hereditarni oblik (hIBM) uključuje cijeli spektar autosomno dominantnih i autosomno recesivnih mišićnih poremećaja od kojih oboli mlađa populacija. Sporadični oblik (sIBM) najčešće zahvaća stariju populaciju (>50 godina) i nema hereditarnu podlogu.

IBM se najčešće pojavljuje kao samostalna bolest, no vrlo često je udružen s drugim sustavnim autoimunim bolestima (sistemska eritemski lupus, Sjögrenov sindrom, sistemska skleroza i sl.) (1-5).

Do dijagnoze se dolazi na temelju anamneze i statusa bolesnika te uvidom u relevantne laboratorijske i radiološke pretrage (posebno slikovne metode: ultrazvučni pregled i magnetska rezonancija). Za napomenuti je da su vrijednosti kreatin fosfokinaze (CK) u IBM-u povišene, no mogu biti i u granicama normale. Biopsija mišića je sljedeći korak obrade, a histopatološki nalaz je vrlo karakterističan za IBM. Svjetlosna, no prije svega elektronska mikroskopija uzorka biopata aficiranog mišića otkriva postojanje nazubljenih vakuola, infiltraciju mononuklearima vlakana koja nisu nekrotična te upalu endomizija. Po filamentoznim inkluzijskim tijelima bolest je i dobila ime. U mišićnim vlaknima identificirano je patološko nakupljanje različitih bjelančevina (npr.

amiloid-beta). Takav nalaz govori u prilog kombiniranog degenerativnog i upalnog procesa kao najvjerojatnijeg patofiziološkog mehanizma nastanka bolesti (2,5-6).

IBM je vrlo rezistentan na različite vidove liječenja. Glukokortikoidi (čak i u pulsним dozama) nisu u većini slučajeva bili učinkoviti. Sporadično su opisivani bolesnici koji su reagirali na navedenu terapiju smirivanjem simptoma bolesti kroz nekoliko mjeseci, no nakon toga bolest se nastavila svojim tijekom. Dugotrajno liječenje prednizonom, unatoč normalizaciji vrijednosti CK može čak i pogoršati simptome (ijatrogena steroidna miopatija) i pridonijeti nakupljanju amiloida u mišićnim vlaknima. Ostali immunosupresivni lijekovi (metotreksat, azatioprin i sl.) također se nisu pokazali posebno uspješnima. Pregledom medicinske literature (mahom prikaza slučajeva) razabire se da je liječenje pokušano i anti-T-limfocitnim globulinima, anaboličima, mikofenolat-mofetilom, analogima ACTH, blokatorima TNF-alfa, tocilizumabom, te alemtuzumabom, no premalen broj opisanih slučajeva ne dozvoljava jasan zaključak o uspješnosti terapije. Suportivna nefarmakološka terapija (fizikalna terapija) je također bitna. Prognoza IBM-a je loša i u većine bolesnika završava preuranjenom smrću (2,5-6).

Statinska miopatija

Statini su lijekovi indicirani u liječenju hiperkolesterolemije, važnog čimbenika oboljenja srca i krvnih žila, te induktora ateroskleroze. Mehanizam njihova djelovanja je blokiranje enzima 3-hidroksi, 3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze. Primjenjuju se učestalo u svakodnevnoj liječničkoj praksi. Među najučestalije nuspojave statina ubrajaju se one vezane uz utjecaj na tjelesne mišiće (nuspojave se pojavljuju u oko 10% bolesnika koji uzimaju statine). U većine bolesnika mišićni simptomi javljaju se od jedan do šest mjeseci nakon početka statinske terapije ili povišenja doze statina kojega bolesnik već uzima (7-8).

Razlikujemo čitav spektar nuspojava statina, tj. njihove miotoksičnosti: asimptomatski porast serumske CK - slučajni nalaz prilikom rutinske analize krvi; mišićna bol - uredan i/ili povišen CK uz bolove u mišićima; miozitis - biopsijom i patohistološkom analizom mišića dokazana upalna podloga simptoma; te najteži oblik rhabdomiolizu - porast CK, klinička slika bolova u mišićima uz akutno pogoršanje bubrežne funkcije uvjetovano začepljenjem tubula mišićnim debrisom nastalim raspadom mišića. Učestalost rhabdomiolize višestruko se povećava (do 12x) u bolesnika na kombiniranoj terapiji statinima i gemfibrozilom (razlog zašto je 2001. godine cerivastatin povučen s tržišta), te ostalih lijekova koji se metaboliziraju preko citokroma P-450.

Točni patofiziološki mehanizmi miotoksičnosti nisu sasvim poznati. Od pretpostavljenih mehanizama iz-

dvajaju se sljedeći: 1. mitohondrijska teorija deficijencije ubikvina tj. koenzima Q (CoA10) koja nastaje inhibicijom sinteze mevalonata statinima, prekursora kolesterola i CoQ10; 2. poremećaj homeostaze ionskog kalcija; 3. deplecija izoprenoida statinima te posljedična apoptoza i aktivacija proteolitičkog enzima kaspaze 3.

Čimbenici rizika za razvoj statinske miopatije uključuju brojne endogene (ženski spol, dob >80 godina, hipertenzija, šećerna bolest, hipotireoza, sitna tjelesna građa, oštećenje bubrežne i jetrene funkcije, prethodna anamneza osobne ili obiteljske mišićne bolesti i polimorfizam citokroma P-450) i egzogene uzroke (lijekovi - amiodaron, ciklosporin, anti-HIV proteaze, fibrati, antifungici, varfarin, makrolidi; sok od grejpfruta; tjelesna trauma i ekstremni tjelesni napor). Postoje podaci da su simvastatin i atorvastatin najčešće uzrokovali miotoksičnost (14,9-18,2% u dozama od 40-80 mg), dok su najmanje nuspojava uzrokovali fluvastatin i rosuvastatin. Studije koje bi usporedile nuspojave jednog u odnosu na drugi statin nisu rađene, stoga je teško izvući točne podatke o nuspojava-ma statina (9-12).

Do dijagnoze se dolazi adekvatnim i detaljnim uzimanjem anamnestičkih podataka bolesnika i uvidom u lijekove koje uzima. Laboratorijski nalazi, radiološke i neurološke pretrage te patohistološka analiza biopata aficiranog mišića algoritam su postavljanja točne dijagnoze statinske miopatije.

Liječenje statinske miopatije uključuje pravovremeni prekid okrivljenog lijeka, te ostalu suportivnu terapiju. U većini slučajeva u narednim tjednima i/ili mjesecima po isključenju statina dolazi do potpunog oporavka bolesnika, bez ikakvih posljedica uz vrlo dobru prognozu. Statin treba zamijeniti odgovarajućim drugim lijekom za sniženje razine masnoća u krvi. U malog broja bolesnika ne dolazi do nestanka simptoma miopatije nakon isključenja statina. Smatra se da se u tim slučajevima

Infekcijske miopatije

Infekcijske miopatije uključuju skupinu rijetkih uzroka oštećenja mišićnih struktura širokim spektrom bakterija, virusa, gljiva i parazita. Unutar te skupine parazitske bolesti su najčešće odgovorne za miotoksičnost.

Miopatije uzrokovane bakterijama su vrlo rijetke te su najčešće uzrokovane zlatnim stafilokokom i klostrijom *perfringens* (piomiozitis; plinska gangrena). Posebno podložni bolesnici su oni koji primaju imuno-

Parazitske miopatije

Prilikom postavljene sumnje na parazitsku miopatiju veliku važnost ima točno i detaljno uzimanje anamnestičkih te prije svega epidemioloških podataka uz prisutnost tipične kliničke slike (zahvaćenost mišića). Podatak da oboljela osoba živi u seoskom okruženju i posjeduje domaće životinje ili je bila u kontaktu s divljim životinjama u prirodi pomaže u postavljanju točne dijagnoze. Podatak o putovanjima u inozemstvo (pogotovo egzotičnije zemlje) također je bitan. Uz povišene serumske vrijednosti CK u diferencijalnoj bijeloj krvnoj slici može se zabilježiti eozinofilija (broj eozinofila u periferiji $>0,45 \times 10^9/l$).

Paraziti najčešće okrivljeni za razvoj miopatija su tzv. tkivni paraziti, a najčešće bolesti su: trihineloz (uzročnik: *Trichinella spiralis*), cisticerkoza (uzročnik: *Taenia solium*) i toksoplazmoza (uzročnik: *Toxoplasma gondii*). Predstadiji nekih navedenih parazita tijekom dijela životnog ciklusa ili zrele jedinke obitavaju u skeletnim mišićima (14-15).

Endokrine miopatije

Bolesti endokrinog sustava mogu se očitovati simptomima oštećenja više organskih sustava, među kojima može biti i slika oštećenja mišića. Miopatija se obično očituje mišićnom slabošću, bolovima, grčevima i spazmima te osjetljivošću mišića, najčešće kao slabost proksimalnih skupina mišića udova; mišićna slabost najčešće nije prisutna među simptomima i znakovima, koji se opisuju već pri nastupu bolesti (16).

Poremećaji nadbubrežne žlijezde

Hiperkorticizam u sklopu pituitarne ili ektopične povećane produkcije ACTH, tumora nadbubrežne žlijezde ili u slučajevima terapijske primjene glukokortikoida može se klinički prikazati slikom tzv. steroidne miopa-

ma radi o nekrotizirajućoj autoimunoj miopatiji (NAM) koja zahtijeva započinjanje dodatne imunosupresivne terapije. NAM se najčešće javlja nakon tri godine statinske terapije. Ukoliko dođe do rabdomiolize potreban je svakako hospitalizacija i nadzor serumske razine CK, te parametara bubrežne funkcije i dnevne diureze. Kod najtežih oblika rabdomiolize i oštećenja bubrega privremeno (ili trajno) potrebno je uključiti postupke zamjene bubrežne funkcije (hemodijalizu) (8-12).

supresivnu terapiju, boluju od HIV-bolesti, šećerne bolesti ili bolesti jetre.

Gljivičnim miopatijama/miozitisima također su skloni imunokompromitirani bolesnici, a najčešći uzročnici su: *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci* i *Fusarium spp.*

Virusi koji najčešće uzrokuju miozitis su: adenovirusi, influenza A i B, hepatitis B i C te HTLV (1,13).

Tkivne parazitoze su primarno bolesti životinja, no od nekih od njih mogu oboljeti i ljudi koji na različite načine (dodirom, ingestijom) dođu u kontakt s jedinkama. Larve trihinele dospiju u ljudsko tijelo nedovoljno termički obrađenim mesnim proizvodima zaraženih životinja. Larve iz tankog crijeva limfnim i hematogenim putem diseminiraju u skeletne mišiće tijela te tamo započnu sazrijevanje u odrasle jedinke. Tada dolazi do nastanka kliničke slike mijalgija te porasta laboratorijskih vrijednosti CK i nastanka periferne eozinofilije.

Nakon uspješno postavljene dijagnoze slijedi ciljano liječenje usmjereno na uzročnika (antimikrobna terapija). Ponekad je potrebna multidisciplinarna suradnja internista-reumatologa, infektologa i kirurga. Prognoza infektivnih miopatija je uglavnom dobra. Nakon izlječenja nema značajnih mišićnih deficita (13-15).

tije. To je najčešća endokrina miopatija, a Cushing ju je opisao u svom izvornom prikazu bolesti. Obično nastupa postupno u tijeku bolesti, a očituje se slabošću proksimalnih mišića ruku i nogu te fleksora vrata. Opisuje se i akutna steroidna miopatija s generaliziranom slabošću nakon primjene većih doza glukokortikoida. Miopatija može biti povezana sa smanjenom sintezom ili povećanom razgradnjom proteina, poremećajem metabolizma ugljikohidrata, mitohondrijskim promjenama, poremećajima elektrolita, smanjenom ekscitabilnošću sarkolema. Terapijski izazvana steroidna miopatija češća je nakon primjene fluoriniranih steroida (deksametazon, triamcinolon), nego nakon prednizona. Aktivnost mišić-

nih enzima je obično normalna, premda vrijednosti CK u serumu mogu biti blago povišene. Elektromiografski nalaz je nespecifičan, a nema spontane električne aktivnosti. Slabost mišića popušta nakon obustavljanja terapije, a mišićni oporavak je bolji uz primjenu fizikalne terapije (16-19).

U primarnom hiperaldosteronizmu mišićna slabost je česti simptom pri pojavi bolesti. Periodičke epizode su karakteristične i obično se povezuju s hipokalemijom. Mišićna snaga se oporavlja, a periodična slabost nestaje kada se bolest liječi (17).

U hipoadrenalizmu opisuje se mišićna slabost u sklopu adisonске miopatije, slike sindroma kroničnog umora ili stanja poput fibromijalgije. Premda je Addison prikaz bolesti objavio još 1855. godine, prvi prikaz bolesnice s miopatijom i hiponatremijom uz prikaz elektromiograma opisan je 1987. godine. Nakon toga su uslijedili i drugi prikazi bolesnika. Miopatija može biti posljedica cirkulatorne insuficijencije, poremećenog balansa tekućine i elektrolita, poremećenog metabolizma ugljikohidrata i starvacije. Slika miopatije smiruje se nakon primjene kortikosteroida (17,20).

Poremećaji štitnjače

Klinička slika hipotireoze može obuhvatiti pojavu miopatije. Opisuje se slabost i atrofija proksimalnih skupina mišića, posebice muskulature zdjeličnog obruča. Mogu biti zahvaćeni pektoralni mišići. Opisuje se i akutna miopatija koja može biti povezana s koegzistentnom mijastenijom gravis. Bolesti štitnjače obuhvaćaju i oštećenje orbitalnih mišića, što se može očitovati slabošću očnih mišića ili poremećajem pokreta. Smatra se da je tireotoksična miopatija posljedica oštećenja funkcije mišićnih vlakana zbog povećanje razgradnje proteina, oksidacije lipida, poremećene mitohondrijske funkcije itd. Elektromiografski nalaz nije specifičan, nema spontane električne aktivnosti, promijenjen je u većine bolesnika. Serumski CK je obično normalan unatoč mišićne slabosti i atrofije. Patohistološki nalaz pokazuje nespecifične promjene, a histokemijski postoji atrofija pojedinih tipova fibrila. Uspješno liječenje hipertireoze dovo-

di do oporavka mišića. Tireotoksična periodička paraliza zahvaća proksimalne mišiće nogu, a zatim se širi na tuke i trup, rijetko bulbarne mišiće. Atake mogu trajati par sati, ali i par tjedana. Elektromiografski nalaz tada pokazuje miopatski uzorak (21-22).

Hipotireoidna miopatija se najčešće očituje slikom slabosti proksimalne skupine mišića u sklopu slike miksedema. Bolovi, grčevi i ukočenost su česti simptomima u hipotireozu, a blaža slabost pojavljuje se u trećine bolesnika. Miopatiju mogu imati bolesnici svih dobnih skupina i oba spola; međutim, hipotireoza a tako i tireoidna miopatija češća je u žena. Slabost može biti početni simptom hipotireoze ili se može javiti kasnije u sklopu bolesti. Može se pojaviti pseudomiotonija s odgođenom relaksacijom mišića. Nedostatna funkcija hormona štitnjače dovodi i do neuroloških sindroma, koje valja odvojiti od miopatije. Elektromiografski nalaz pokazuje redukciju trajanja akcijskog potencijala i porast broja polifazičnih jedinica u više od trećine bolesnika. Patohistološki nalaz je nespecifičan, a histokemijski se vidi atrofija i promjene vlakana. Kliničke, biokemijske i elektromiografske promjene su reverzibilne kad se bolesnik liječi supstitucijskom terapijom tireoidnog hormona (21,23-24).

Poremećaji paratireoidne žlijezde

Hipoparatireoidizam obilježava niska razina kalcija u krvi, koja interferira s normalnom mišićnom kontrakcijom i živčanom provodljivošću. Zato bolesnici s hipoparatireoidizmom uz parestezije i trnce imaju grčeve i teške spazme sve do tetanije, a najčešće zahvaćaju ruke i noge (17,25).

Hiperparatireoidizam, kao stanje povećane sekrecije paratireoidnog hormona (najčešće uslijed adenoma) dovodi do gubitka mišićne mase i miopatije koja obuhvaća proksimalne skupine mišića ruku i nogu. Opisuje se i miopatija u sklopu poremećaja paratireoidne žlijezde u multiploj endokrinnoj neoplaziji. Nedostatak vitamina D također je povezan s mišićnim simptomima uključujući mijalgije i proksimalnu miopatiju. Klinička slika obično izvrsno reagiran na nadomjesnu terapiju (17,26).

Literatura

1. Baer AN, Wortman RL. Metabolic, drug-induced and other non-inflammatory myopathies. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur.: *Rheumatology*. 4. izdanje. Mosby. 2008:1469-78.
2. Solorzano GE, Phillips LH 2nd. Inclusion body myositis: diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(2):173-83.
3. Anić B, Pažanin L, Barešić M, Cerovec M, Mayer M, Bosnić D, Sentić M, Čikes N, Jurenić D, Žagar M, Rončević T. Inclusion body myositis - case report. *Neurol Croat* 2009;58(1-2):13-6.
4. Suzuki N, Aoki M. Inclusion body myositis. *Brain Nerve* 2011;63(11):1205-15.
5. Greenberg SA. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):630-9.
6. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Sep 5. [Epub ahead of print]
7. Oskarsson B. Myopathy: Five New Things. *Neurology* 2011;76:S14.
8. Huić M, Anić B, Čikeš N, Bosnić D, Sentić M, Markeljević J, Mayer M, Pažanin L. Myopathy wi-

th rhabdomyolysis as an adverse effect of simultaneous treatment with cerivastatin and gemfibrozil. *Liječ Vjesn* 2002;124 (3-4):73-76.

9. Ghataka A, Faheemb O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 2010;210:337-343.

10. Tomaszewski M, Stêpień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep* 2011;63:859-866.

11. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Clev Clin J Med* 2011;78(6):393-403.

12. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Europ J Int Med* 2012;23:317-324.

13. Crum-Cianflone NF. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral Myositis. *Clinical Microbiology Reviews* 2008;473-49.

14. Bruschi F, Chiumiento L. Trichinella inflammatory myopathy: host or parasite strategy? *Parasites & Vectors* 2011;4:42.

15. El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH, El-Ganainy GA. Parasitic infections and myositis. *Parasitol Res* 2012 Jan;110(1):1-18. Epub 2011 Sep 1.

16. Kendall-Taylor P, Turnbull DM. Endocrine myopathies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6394):705-708.

17. Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders.. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(1):64-9.

18. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968;123(4):158-73.

19. Pereira RM, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011;78(1):41-4.

20. Mor F, Green P, Wysenbeek AJ. Case report. Myopathy in Addison's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1987;46:81-83.

21. Somay G, Oflazoglu B, Us O, Surardamar A. Neuromuscular status of thyroid diseases: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(2):67-78.

22. Costa RM, Dumitrascu OM, Gordon LK. Orbital myositis: diagnosis and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9(4):316-23.

23. Rodolico C, Toscano A, Benvenga S. et al. Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 1998;8(11):1033-8.

24. Madhu SV, Jain R, Kant S, Prakash V, Kumar V. Myopathy presenting as a sole manifestation of hypothyroidism. *J Assoc Physicians India* 2010;58:569-70.

25. Shoback D: Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359(4):391-403.

26. Boudville N, Inderjeeth C, Elder GJ, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2010;73(3):299-304.