

GSFS “collapsing” secondaria a steroidi anabolizzanti per bodybuilding: case series

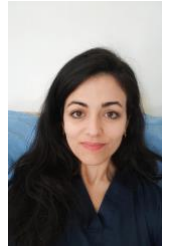
Nefrologo in corsia

Roberta Passaro¹, Pierluigi D’Angiò², Simona Laurino², Giuseppe Gigliotti², Antonio Massa¹, Antonio Mancini¹, Annalisa Gonnella², Anna Giammarino², Gianmarco Borriello³

1 Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli, Italia

2 UOC Nefrologia e Dialisi, PO Maria SS. Addolorata, Eboli, Italia

3 UOC Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli, Italia



Roberta Passaro

Corrispondenza a:

Roberta Passaro

Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

Via S. Pansini, 5

80131-Napoli, Italia

E-mail: roberta.passaro0987@gmail.com

ABSTRACT

L’abuso di steroidi anabolizzanti androgeni (AAS) a fini agonistici (e non) per la pratica di bodybuilding è sempre più comune. Le conseguenze di tali sostanze sui vari organi sono solo parzialmente note. In letteratura sono stati segnalati casi di GSFS conseguente all’uso di AAS, anche con evoluzione a ESKD. Descriviamo tre casi di bodybuilder che hanno presentato alterazione degli indici di funzione renale dopo assunzione di AAS per lunghi periodi. Sono state eseguite tre biopsie renali con diagnosi istologica di GSFS variante “collapsing”. Esaminiamo le lesioni osservate all’esame istologico. Due atleti hanno avuto rapida progressione della patologia renale con necessità di terapia sostitutiva. Il terzo continua trattamento conservativo per insufficienza renale cronica.

Discutiamo dei rischi correlati all’assunzione di sostanze dopanti e di come i bodybuilder siano esposti a diverse concause di danno renale: steroidi anabolizzanti, integratori, dieta iperproteica.

PAROLE CHIAVE: steroidi androgeni anabolizzanti, glomerulosclerosi focale segmentale, variante collapsing, insufficienza renale cronica

Case series

Descriviamo di seguito tre casi clinici di pazienti bodybuilder a livello agonistico, che si sono attenuti per anni ad un regime dietetico iperproteico e hanno fatto uso di steroidi anabolizzanti e integratori durante la preparazione atletica. I pazienti in esame, tutti di etnia caucasica, presentavano recente riscontro di insufficienza renale e non assumevano farmaci. L'anamnesi familiare era negativa per patologie renali. In tutti e tre i casi la sierologia per l'autoimmunità risultava negativa e si escludevano infezioni (incluso infezione da HIV).

Caso A

Il primo caso è un maschio di 28 anni, bodybuilder da circa 6 anni, alto 1,80 m con peso corporeo di 88 kg e BMI 27kg/m² che ha ammesso di aver assunto trenbolone intramuscolo in maniera ciclica per almeno tre anni. Oltre ad un regime dietetico iperproteico, faceva uso quotidiano di creatina *per os*. A ottobre 2021, in seguito a insorgenza di edema agli arti inferiori, praticava esami ematochimici con riscontro di creatinina sierica pari a 1,7 mg/dl, proteinuria 7 g/die, albuminemia 2,3 g/dl, colesterolo totale 450 mg/dl. All'ecografia renale si osservavano reni iperecogeni con conservata differenziazione cortico-midollare. Il paziente veniva indirizzato ad un nefrologo, ma rifiutava di sottoporsi ad agobiopsia renale. Pertanto proseguiva trattamento conservativo con furosemide, atorvastatina ed ezetimibe.

A gennaio 2022 il paziente veniva ricoverato per polmonite da Sars-Cov2 con riscontro di grave insufficienza renale: creatinina 8 mg/dl, urea 225 mg/dl, elettroliti nella norma, diuresi 1500 cc/24h. Il paziente veniva indirizzato presso il nostro centro per approfondimento diagnostico-terapeutico.

Agli esami praticati in ingresso si confermava il peggioramento della funzione renale con creatininemia pari a 8 mg/dl. In seconda giornata veniva praticata agobiopsia renale (Figura 1).

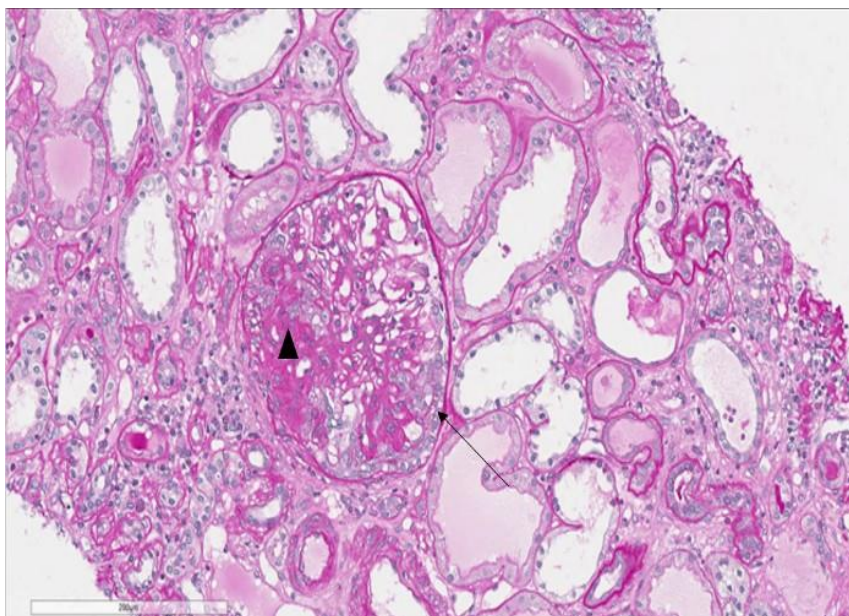


Figura 1. Colorazione PAS: sclerosi (testa di freccia) segmentale e collasso del flocculo con associata iperplasia (freccia) delle cellule epiteliali viscerali e parietali.

Caso B

Il secondo caso riguarda un paziente maschio di 48 anni, bodybuilder, alto 1,78 m, peso corporeo pari a 90 kg, BMI 28,4 kg/m², che ha praticato diversi cicli di steroidi anabolizzanti (non meglio precisati) a fini agonistici nell'arco degli ultimi 20 anni, associati ad un regime dietetico iperproteico. Nel 2017 il paziente eseguiva esami ematochimici di routine con primo riscontro di creatinina 1,7

mg/dl, con albuminemia e proteinuria non note. In seguito a primo videat nefrologico praticato presso un altro centro veniva impostata terapia dietetica normoproteica (0,8 g/kg di peso corporeo ideale). Ai successivi controlli nefrologici si osservava lieve miglioramento degli indici di funzione renale (creatinina 1 mg/dl). A novembre 2021 si riscontrava ipertensione arteriosa e, in concomitanza con dieta chetogenica, peggioramento della funzione renale (creatinina 2,2 mg/dl). A fine dicembre 2021 praticava accesso al pronto soccorso per dispnea, oligoanuria e replezione idrosalina. Agli esami ematochimici: creatinina 16 mg/dl, urea 350 mg/dl, sodio 141 meq/l, potassio 5,8 meq/l, calcio 8 mg/dl, fosforo 6 mg/dl; all'emogasanalisi era presente acidosi metabolica severa; pertanto, il paziente veniva sottoposto a trattamento emodialitico d'urgenza. Veniva quindi trasferito presso il nostro centro: in ingresso le condizioni cliniche erano discrete ma agli esami ematochimici si confermava la grave insufficienza renale. All'esame del sedimento urinario comparivano diverse emazie, alcune delle quali dismorfiche e numerosi leucociti. Praticava, quindi, agobiopsia renale (Figure 2 e 3).

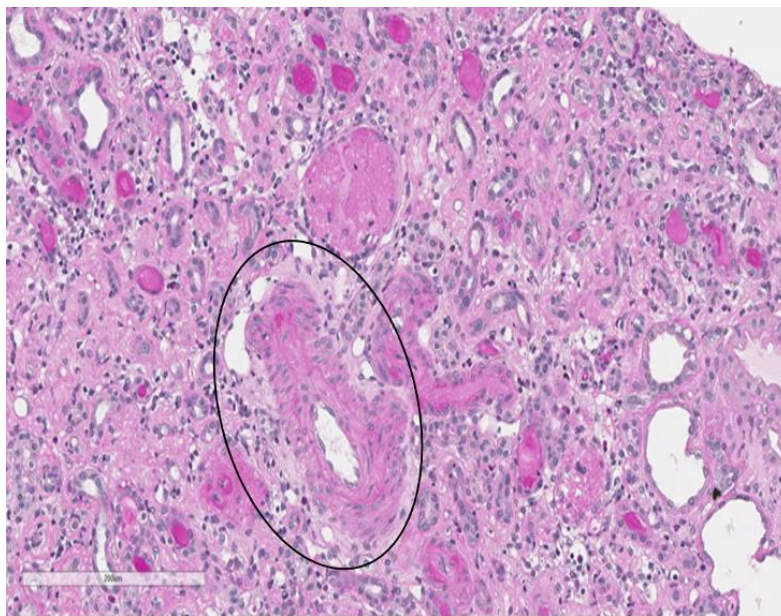


Figura 2. Colorazione PAS: ispessimento mio-intimale (ellisse) di grado severo dei vasi campionati.

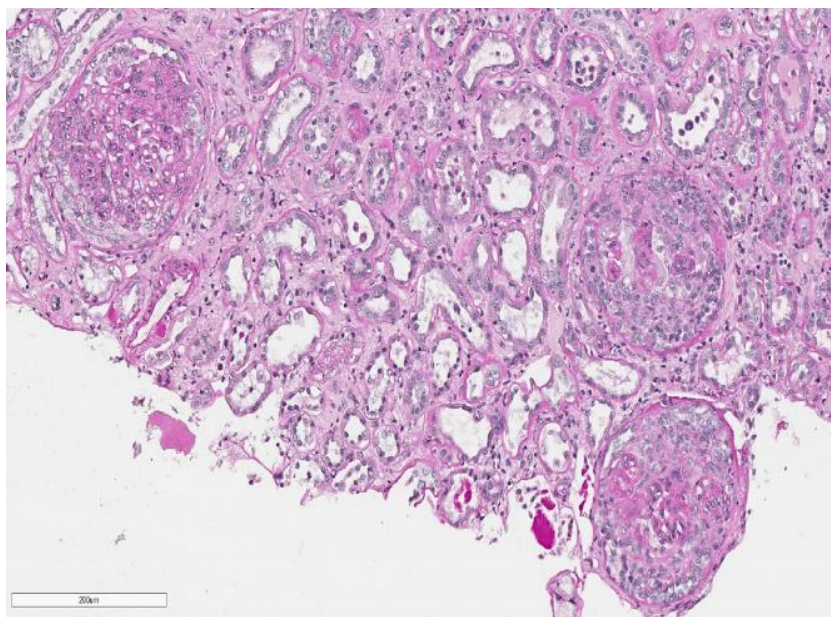


Figura 3. Colorazione PAS: collasso del flocculo con severa iperplasia e ipertrofia delle cellule epiteliali viscerali («pseudocrescents»).

Caso C

Il terzo caso riguarda un maschio di 30 anni, bodybuilder professionista da circa 10 anni, alto 1,65 m, peso corporeo 88 kg e BMI 32,3 kg/m², che riferiva di seguire un regime dietetico iperproteico da almeno 10 anni e di ricorrere a cicli di steroidi anabolizzanti (non precisati) e diuretici durante la fase di preparazione atletica. A settembre 2022 lamentava comparsa di edema declive improntabile agli arti inferiori e incremento ponderale. Praticava esami ematochimici con riscontro di sindrome nefrosica: creatinina 1,8 mg/dl, albuminemia 1,8 g/dl, colesterolemia 380 mg/dl, proteinuria di 6 g/die. Dopo consulto nefrologico, iniziava terapia con furosemide, ramipril e atorvastatina e veniva indirizzato presso il nostro centro per esecuzione di agobiopsia renale (Figura 4).

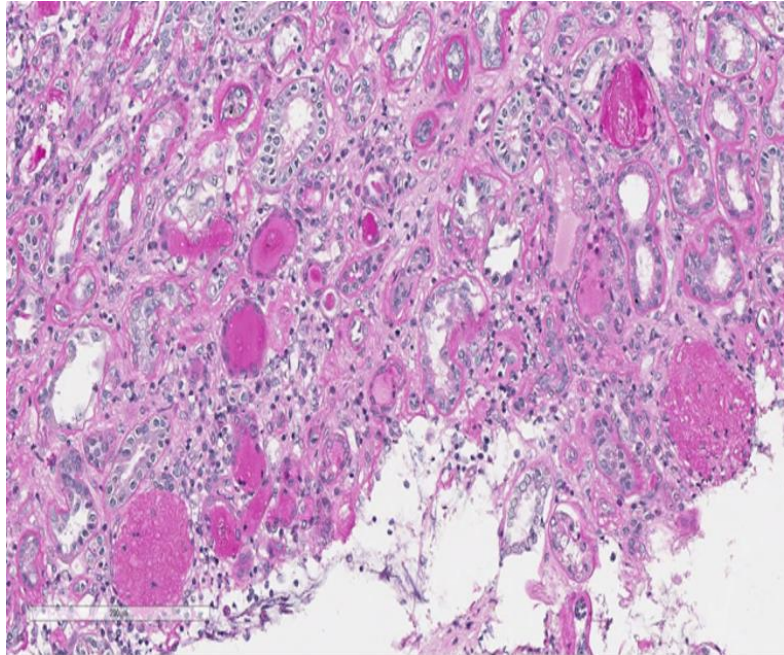


Figura 4. Colorazione PAS: atrofia tubulare severa e glomerulosclerosi globale (2 glomeruli «solidificati»).

All'esame istologico condotto sui tre pazienti si osservava GSFS variante "collapsing" associata talora a glomerulomegalia; la glomerulosclerosi globale si riscontrava in più del 50% dei glomeruli campionati e la sclerosi segmentale coinvolgeva circa il 35% dei glomeruli osservati. All'immunofluorescenza: positività aspecifica per IgM e C3. Il compartimento tubulo-interstiziale era compromesso in maniera significativa in tutti e tre i campioni (Figura 5).

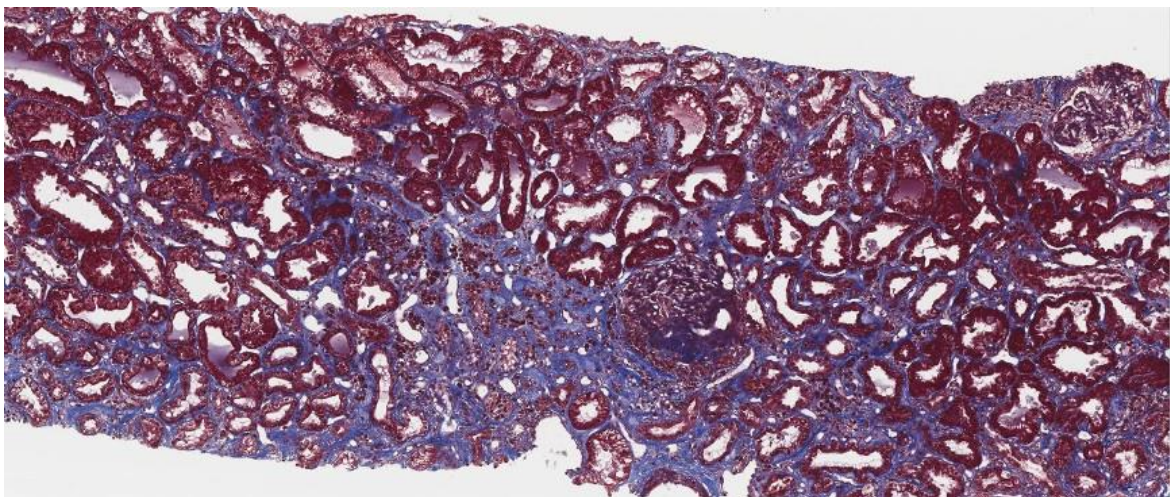


Figura 5. Colorazione Tricromica blu di Masson: Area di atrofia tubulare, infiltrato infiammatorio, tubuli dilatati con epitelio appiattito.

Microscopia ottica						
Caso	Pattern	Sclerosi globale	Sclerosi segmentale	Atrofia tubulare/fibrosi interstiziale (%)	Arteriosclerosi	Fattori di rischio noti
A	GSFS, variante collapsing	12 su 14	2 su 14	80%	Grave	-trenbolone -dieta iperproteica -integrazione con creatina <i>per os</i> -BMI 27 kg/m ²
B	Glomerulonefrite crescentica IgA su precedente GSFS, variante collapsing	7 su 20	8 su 20	80%	Moderata	-steroidi anabolizzanti non precisati -dieta iperproteica -BMI 28,4 kg/m ²
C	GSFS, variante collapsing	1 su 4	3 su 4	40%	Grave	-steroidi anabolizzanti non precisati -dieta iperproteica -BMI 32,3 kg/m ²

Tabella I. Esame istologico delle tre biopsie condotte.

Per i primi due pazienti, alla luce del quadro clinico-laboratoristico di grave compromissione della funzione renale e dell'esame istologico che mostrava un danno renale avanzato, si poneva indicazione a trattamento sostitutivo cronico della funzione renale.

Il terzo paziente proseguiva follow-up nefrologico ed iniziava terapia steroidea ad alte dosi (prednisone 1 mg/kg/die per 8 settimane con successivo decalage) con dimezzamento della proteinuria (3 g/die) dopo un mese di trattamento. A cinque mesi di distanza dalla biopsia renale il paziente presentava creatinina pari a 1,2 mg/dl con proteinuria pari a 2,5 g/die.

Discussione

L'abuso di steroidi anabolizzanti è sempre più frequente in contesti di pratiche agonistiche (e non) di bodybuilding. Spesso gli atleti non conoscono esattamente le sostanze di cui fanno uso e ne ignorano le conseguenze a livello sistemico a breve e a lungo termine. Oggi il consumo riguarda anche atleti non professionisti. Si tratta in genere di derivati sintetici del testosterone, anche destinati ad uso veterinario, in grado di promuovere la sintesi proteica, la crescita muscolare e l'eritropoiesi. Sostanze quali nandrolone, oxandrolone, metandienone, ossimetolone, trenbolone, clenbuterolo, assunte con iniezioni intramuscolo oppure *per os* in maniera ciclica per diverse settimane. Molte di queste sono espressamente vietate e considerate sostanze dopanti, illecite per la pratica sportiva.

Gli effetti collaterali sistemici includono: alterazioni della funzione riproduttiva (oligo-/azoospermia) e dei caratteri sessuali secondari, atrofia testicolare, acne, cardiomiopatia ipertrofica, dislipidemia con aumento delle LDL, policitemia, sbalzi d'umore, tossicità epatica, impotenza sessuale e virilizzazione delle donne [1].

Il rapporto tra danno renale e steroidi anabolizzanti è noto da tempo. Gli AAS sono ora annoverati tra le tossine podocitarie emergenti assieme ad altre sostanze d'abuso [2]. Tuttavia, gli studi effettuati sono in numero limitato ed è difficile dimostrare la relazione diretta tra steroidi anabolizzanti e danno renale. Alcuni case report documentano l'insorgenza di insufficienza renale acuta, in altri casi l'esecuzione di una biopsia renale ha consentito il riscontro istologico di glomerulosclerosi focale segmentale o glomerulonefrite membranoproliferativa [3, 4].

Herlitz et al. [5] hanno riportato una casistica di 10 bodybuilder sottoposti a biopsia renale in seguito a riscontro di proteinuria e/o peggioramento della funzione renale. Tale casistica suggerisce che sia le manifestazioni cliniche sia gli aspetti istologici possono essere vari: all'esame istologico, si osservava GSFS (di cui 3 casi con variante "collapsing", 4 casi di GSFS Non Altrimenti Specificata, 4 casi di GSFS variante "perilare", 1 caso caratterizzato da sola glomerulomegalia) [5].

Ancora poco si conosce sull'esatta fisiopatologia. Come ipotizzato da Herlitz et al. [5], anche noi possiamo supporre che la GSFS nei pazienti presentati nella nostra case series possa essere il risultato di una combinazione di diversi fattori: maladattamento da iperfiltrazione glomerulare conseguente a BMI elevato e dieta iperproteica associato a danno nefrotossico diretto da steroidi anabolizzanti. Si tratta di soggetti che contemporaneamente seguono un regime alimentare iperproteico e fanno uso di steroidi anabolizzanti. Nella letteratura presa in esame la GSFS è considerata conseguenza sia degli steroidi anabolizzanti sia della dieta iperproteica. Per gli steroidi anabolizzanti si ipotizza un danno podocitopatico diretto, come osservato da studi condotti "in vitro" sugli effetti del testosterone sui podociti [5], mentre la dieta iperproteica e l'elevato BMI determinano iperfiltrazione glomerulare e conseguente glomerulosclerosi.

Dalla nostra, seppur limitata, esperienza si è osservata prevalentemente la variante "collapsing" di GSFS, che in genere presenta la prognosi peggiore. A differenza dei pazienti esaminati nella casistica di Herlitz et al., che hanno risposto bene alla sospensione degli AAS, due dei nostri pazienti hanno avuto rapida progressione della patologia renale con avviamento al trattamento dialitico sostitutivo. È noto che proteinuria e insufficienza renale cronica moderata siano asintomatiche e che questo renda complicato fare una diagnosi tempestiva. Inoltre, spesso i pazienti sono reticenti nell'ammettere l'assunzione di steroidi anabolizzanti. Tutto ciò ritarda l'intervento medico, limita le possibilità terapeutiche e impedisce la conduzione di studi mirati.

Non conosciamo, in aggiunta, le conseguenze di altri tipi di integratori che pure sono di largo consumo nella pratica di vari sport. Ad esempio, restano poco chiare le conseguenze dell'assunzione regolare di proteine del siero del latte, creatina, amminoacidi ramificati o altri supplementi multivitaminici spesso di dubbia provenienza, reperiti su siti internet.

Poiché tali pratiche stanno diventando più frequenti, ci aspettiamo nel futuro prossimo un aumento di casi simili a quelli appena riportati. Una metanalisi condotta nel 2014 [6] ha evidenziato che in passato il consumo di sostanze anabolizzanti era diretto al miglioramento delle performance di atleti professionisti, mentre attualmente si sta diffondendo anche tra giovani o sportivi amatoriali per fini puramente estetici. Ancora poco sappiamo sulla prevalenza di tale abuso nella realtà italiana per i motivi prima esaminati.

Conclusioni

Questa case series invita a non sottovalutare la presenza di indici di funzione renale anche solo modestamente fuori dai range di normalità in pazienti con massa muscolare ipertrofica perché potrebbero essere indizio di danno renale. È, inoltre, ancora motivo di discussione la metodologia più idonea per stimare e/o calcolare la funzione renale nei pazienti con massa muscolare aumentata. Sicuramente sarebbero di supporto dati più numerosi e studi più ampi condotti su questa popolazione. Bisogna documentare l'effettiva prevalenza dell'abuso degli AAS e approfondire la correlazione tra le sostanze dopanti e l'incidenza di glomerulonefriti e/o insufficienza renale. È doveroso, infine, riconoscere tempestivamente l'abuso di steroidi androgeni anabolici e scoraggiare simili pratiche. Occorre informare e sensibilizzare in maniera decisa sui possibili rischi per la salute a breve e a lungo termine con iniziative che coinvolgano i medici di medicina generale, le istituzioni scolastiche o chi più è addentro al mondo dello sport (preparatori atletici e personal trainer, ad esempio). Perché, dunque, non affidare ai Nefrologi, in collaborazione con il ministero della Salute, una campagna di sensibilizzazione per la prevenzione di questa patologia glomerulare?

BIBLIOGRAFIA

1. Linhares, B.L., et al., Use, Misuse and Abuse of Testosterone and Other Androgens. *Sex Med Rev*, 2022. 10(4): p. 583-595. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.10.002>.
2. Pendergraft, W.F., 3rd, et al., Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9(11): p. 1996-2005. <https://doi.org/10.2215/CJN.00360114>.
3. Parente Filho, S.L.A., et al., Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware! *Nefrologia (Engl Ed)*, 2020. 40(1): p. 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.06.003>.
4. Revai, T., et al., [Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term]. *Orv Hetil*, 2003. 144(49): p. 2425-7.
5. Herlitz, L.C., et al., Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(1): p. 163-72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040450>.
6. Sagoe, D., et al., The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*, 2014. 24(5): p. 383-98. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.009>