

Rhabdomyolýza jako příčina akutního renálního selhání

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc., MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Rhabdomyolýzou rozumíme rychlý rozpad vláken kosterního svalstva vedoucí k uvolnění velkého množství myoglobinu a jeho pronikání do moči s následným rizikem akutního renálního selhání. Příčinou může být trauma, velká fyzická zátěž, porucha vědomí s dlouhodobě neměnou polohou, déletrvající křeče, některé léky či infekce aj. Jedná se o většinou reverzibilní příčinu akutního renálního selhání, která ale může postihnout i mladé zdravé jedince. My zde prezentujeme tři kasuistiky, s nimiž jsme se setkali v posledním roce.

Dvačtyřicetiletý muž, dosud zdravý, povoláním hasič, byl přijat na naši kliniku překladem z interního oddělení v místě bydliště. Kromě občasného užívání nimesulidu pro bolesti Achillovy šlachy neužíval žádné léky ani drogy. Šest dní před přijetím absolvoval fyzicky vysoce náročný běh do schodů, po němž uvádí kolaps s nutností aplikace infuze s rychlým účinkem a s úpravou stavu. Dva dny po závodě se ale objevila nevolnost, průjem, únava, pro trvající obtíže byl následně přijat k hospitalizaci. Při přijetí byla zjištěna sérová koncentrace urey (S-urey) 33 mmol/l, kreatininu (S-krea) 1 420 $\mu\text{mol/l}$, oligoanurie, koncentrace hemoglobinu 120 g/l, hodnota S-myoglobinu vstupně 236 $\mu\text{g/l}$, aspartátaminotransferáza (AST) byla v normě, kreatinkináza (CK) s hodnotou 1,9 $\mu\text{kat/l}$ v normě. Doplněna byla ultrasonografie ledvin s normálním nálezem, s normální velikostí ledvin. Přes parenterální hydrataci trvala oligurie, při překladu k nám dosahovala hodnota S-krea již 1 742 $\mu\text{mol/l}$, hodnota draslíku (K) 6,3, proto byla indikována akutní hemodialýza, která byla provedena celkem sedmkrát. Dále bylo pokračováno v hydrataci, podpoře diurézy kličkovým diuretikem, empiricky jsme zahájili terapii kortikosteroidy (i.v. pulsy SoluMedrolu s následným převodem na p.o. formu). Pro jen pozvolný nárůst diurézy a kvůli nejisté diagnóze byla pátý den po překladu indikována renální biopsie s nálezem morfologie akutní tubulární nekrózy se susp. myoglobinovými válci a ojediněle s oxalátovými krystaly. Hodnocení stavu bylo přes téměř normální koncentraci myoglobinu v séru uzavřeno jako rhabdomyolýza po velké fyzické zátěži a dehydrataci, po 10 dnech dochází k rozvoji polyurické fáze renálního selhání, kortikoterapie

rychle detrahoována, 25. den pacient propuštěn s hodnotou S-krea 135 $\mu\text{mol/l}$, při kontrole po roce byla hodnota S-krea 96 $\mu\text{mol/l}$ a klinický stav pacienta velmi dobrý.

Čtyřicetiletý pacient s negativní osobní anamnézou byl na naši kliniku odeslán k hospitalizaci pro akutní renální selhání. V týdnu před přijetím měl vysoké pracovní zatížení, opakované noční služby ve skladu, poté tři dny před přijetím hrál fotbalový zápas. Již během zápasu pociťoval slabost v dolních končetinách, následující den se objevila silná píchavá bolest v lumbosakrální oblasti páteře, zvracení, zimnice a zvýšená teplota 37,2 °C. Následně byl pacient vyšetřen v místě bydliště, kde byly zjištěny následující hodnoty: S-urea 8,7 mmol/l, S-krea 315 $\mu\text{mol/l}$ s malým smíšeným močovým nálezem, při přijetí k nám nastala další progresse hodnoty S-krea na 525 $\mu\text{mol/l}$, CK 31,77 $\mu\text{kat/l}$, myoglobin 283 $\mu\text{g/l}$, diuréza zachována. Na našem pracovišti bylo pokračováno v parenterální hydrataci, podán byl rovněž bikarbonát, postupně dochází k pozvolné reparaci renálních funkcí, 5. den byl pacient dimitován s hodnotou S-krea 259 $\mu\text{mol/l}$, kontrola po měsíci prokazuje normální renální funkci, S-krea 85 $\mu\text{mol/l}$, pacient byl klinicky bez obtíží.

Poslední zmíněnou pacientkou byla osmadvacetiletá žena, která po několik dní trvající konzumaci většího množství alkoholu užila pro nespavost 8 tablet melperonu (Buronil 25 mg). Následující den ráno se probudila s bolestí a s otokem pravé dolní končetiny, nebyla schopna vstát, přivolala Rychlou zdravotnickou pomoc. Při přijetí do nemocnice byla pacientka hospitalizována na resuscitačním oddělení, byl zjištěn kompartmentový syndrom, provedena fasciotomie. Vstupně byla pacientka anurická s následujícími hodnotami: AST 31 $\mu\text{kat/l}$, S-krea 251 $\mu\text{mol/l}$, CK 1 861 $\mu\text{kat/l}$, myoglobin > 40 000 $\mu\text{g/l}$, na resuscitačním oddělení byla 2x provedena extendovaná denní dialýza, následně byla pacientka přeložena na naši kliniku. U nás byla zpočátku nutná i nadále dialyzační terapie, postupně ale dochází

k rozvoji diurézy až k polyurické fázi renálního selhání a dále k úpravě renálních ukazatelů k normě. Po dobu hospitalizace byla ošetřována dolní končetina, kde došlo k pozvolné regresi otoku a k mírné úpravě hybnosti,

24. den hospitalizace byla pacientka dimitována s normální hodnotou S-krea a s plánem řešení nálezu na dolních končetinách cestou plastické chirurgie.

KOMENTÁŘ

Rhabdomyolýza je stav, při kterém dochází k rozpadu vláken příčně pruhovaného svalstva. Poprvé byla popsána začátkem 20. století jako součást crush syndromu. Příčinou může být, jak již uvedeno v komentované práci, poškození svalu – při crush syndromu, zhmoždění svalu, velká fyzická zatížení svalu (posilování, chůze s kopce, posilování v tělocvičně – dřepy, kliky apod.), dlouhodobá imobilizace, toxické vlivy jako alkohol v kombinaci s některými drogami (kokain, extáze), léky (statiny, fibráty, byla popsána i rhabdomyolýza po gabapentinu u pacienta se selháním ledvin (Choi, 2016), infekce. Další možnou příčinou mohou být vrozené enzymatické poruchy (porucha β -oxidace mastných kyselin – myopatie z deficitu CPT I a CPT II, porucha glykolýzy, deficit fosfofruktokinázy a další), kdy dochází k rhabdomyolýze i při menší fyzické zátěži. Rhabdomyolýza je v 7–10 % příčinou akutního selhání ledvin. Přítomnost akutního selhání ledvin zvyšuje mortalitu u pacientů s rhabdomyolýzou o 59 % oproti pacientům, u kterých se akutní renální selhání nerozvine (22 %) (Kroužek, 2003).

Při rhabdomyolýze dochází k poškození myocytu, zvyšuje se intracelulárně koncentrace kalcia, snižuje se koncentrace adenosintrifosfátu (ATP), který je nezbytným zdrojem energie pro Na-K pumpu a pro intracelulární Na-Ca pumpu. Dochází k aktivaci proteáz, k uvolnění volných kyslíkových radikálů a k poškození a následné nekróze myocytu. Do extracelulární tekutiny se uvolňuje kalium, fosfor, myoglobin, CK. Koncentrace myoglobinu se zvyšuje rychleji než koncentrace CK, která se zvyšuje za 2–12 hodin a maximální hodnoty dosáhne za 24–72 hodin. Myoglobin představuje hlavní toxickou noxu, jež velmi dobře proniká do moči. Chemicky myoglobin reaguje peroxidázovou reakcí jako krev, v sedimentu chybějí erytrocyty, a naopak jsou zde přítomny pigmentové válce (Jabor, 2008). Přesun vody do nekrotických svalů pak vede k hypovolémii a následně k hypoperfuzi ledvin a dalších orgánů. Otok svalu může vést ke kompartmentovému syndromu s rizikem útlaku nervově-cévního svazku. Při podezření na kompartmentový syndrom je zapotřebí provést dekompresi svalu protětím fascie a tak zabránit poškození nervových vláken a další ischemizaci tkáně (Bosch, 2009).

Příčina akutního selhání ledvin při rhabdomyolýze je multifaktoriální. Podílí se na ní hypoperfuze ledvin s následnou intrarenální vazokonstrikcí, obstrukce tubulů odlitkovými válci a přímé toxické působení myoglobinu na výstelku renálních tubulů (Vanholder, 2000).

Postižení ledvin a riziko selhání ledvin závisí na tíži svalového postižení. O velikosti svalového poškození nás informuje sérová koncentrace CK. Při vysoké koncentraci CK (vyšší než

250–330 μ kat/l) v séru se zvyšuje pravděpodobnost renálního selhání. K akutní renální insuficienci může dojít i při nižších hodnotách CK při spolupůsobení dalších faktorů, jako je dehydratace, sepsa nebo kombinace dvou vyvolávajících příčin (velká fyzická zátěž v kombinaci s alkoholem) (Chvojka, 2010; Beetham, 2000). Obecně se doporučuje sledovat kinetiku CK, jiní autoři doporučují sledovat hodnoty myoglobinu, který je hlavní toxickou noxou, ale má menší specifitu. Onemocnění se projevuje bolestí svalů, otokem svalů, teplotou, nechutenstvím, moč má tmavě červenou barvu, může dojít k oligurii až k anurii a následně k retenci tekutin.

V komentované práci jsou prezentovány tři kasuistiky pacientů s rhabdomyolýzou, které vedly k akutní renální insuficienci a k dalším komplikacím. Vyvolávající příčiny byly různé i průběh onemocnění se lišil podle tíže postižení svalové tkáně.

V první kasuistice došlo k poškození svalu nepřiměřenou fyzickou zátěží u člověka trénovaného, přítomnost genetického onemocnění nebyla potvrzena. Na svalovém postižení se pravděpodobně podílela kromě extrémní fyzické zátěže i dehydratace a přehřátí organismu. V době přijetí do nemocnice již pacient trpěl selháním ledvin s anurií a byl převodněný. V této době byly hodnoty myoglobinu a CK již v normě. Pacient byl přijat na kliniku až 6 dní po infarktu, je možné, že v tomto období se hodnoty myoglobinu a CK normalizovaly. Ve druhém případě se jednalo o postižení zdravého mladého muže, nepříliš trénovaného, po velké fyzické zátěži. Hodnoty myoglobinu ani kreatinínázy nebyly vysoké a při včasném zahájení léčby se stav upravil bez potřeby hemodialýzy. Ve třetím případě došlo k poškození svalů pravděpodobně kombinací několika faktorů, jimiž byly alkohol, imobilizace postižené při intoxikaci alkoholem a hypnotiky, dehydratací v kombinaci s nedostatkem energie. Došlo k rozvoji kompartmentového syndromu, který byl řešen fasciotomií. Akutní renální selhání bylo léčeno opakovanou hemodialýzou. Renální funkce se zcela upravila, ale léčba byla vzhledem k nutné rozsáhlé fasciotomii náročná a dlouhodobá.

Terapie rhabdomyolýzy spočívá v doplnění tekutin. Obvykle se podává fyziologický roztok s roztokem bikarbonátu k navození alkalizace moči. Metabolická acidóza, která se rozvíjí při rhabdomyolýze, usnadňuje precipitaci myoglobinu v tubulech. Někteří autoři doporučují podání mannitolu k rozvoji diurézy, ale jeho podání není jednoznačně doporučeno. Pro užití bikarbonátu a mannitolu nejsou v literatuře jasná data. Nicméně podání bikarbonátu je doporučováno (Brown, 2004). Diuretika nejsou indikována. Hydratace musí být dostatečná, minimálně 200–300 ml/h, tak, aby došlo k obnovení diurézy. Intermittentní dialýza je indikována při akutním selhání ledvin

s oligurií nebo s anurií, při hyperhydrataci a hyperkalémii. Preferuje se high-fluxová hemodialýza nebo postdiluční hemodiafiltrace a u oběhově nestabilních pacientů kontinuální hemofiltrace. Hemodialýza se neuzívá preventivně k odstranění myoglobinu, neboť zatím neexistuje studie, která by prokázala výhodu preventivního odstranění myoglobinu mimotělní očišťovací metodou (Chvojka, 2010; Petejová, 2014). Nedoporučuje se podávat léky, které mohou vést k dalšímu tubulointersticiálnímu poškození (jako nesteroidní antiflogistika, cefalosporinová antibiotika) (Scharman, 2013). U většiny pacientů dojde k úplné úpravě renální funkce. Důležitá je prevence rhabdomyolýzy. Fyzickou zátěž je nutné stupňovat průběžně, při fyzické aktivitě je třeba dbát na přísun nealkoholických nápojů a na přísun energie. Nesmějí se kombinovat toxické látky (alkohol, drogy) s fyzickou aktivitou (posilovna). Nesmějí se kombinovat léky, které mohou způsobit rhabdomyolýzu (Janko, 2015). V diferenciální diagnostice akutního selhání ledvin hlavně u mladých, dosud zdravých jedinců je třeba zvažovat rhabdomyolýzu. Mladí jedinci, u kterých dojde k rhabdomyolýze i po menší fyzické námaze, by měli být vyšetřeni na přítomnost vrozené metabolické poruchy.

LITERATURA

1. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000;5:581–587.
2. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
3. Brown CV, Rhee P, Chan L, et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make difference? *J Trauma* 2004;56:1191–1196.
4. Choi MS, Jeon H, Kim HS, et al. A case of gabapentin-induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2016; doi: 10.1111/hdi.12458. [Epub ahead of print].
5. Chvojka R, Raděj J, Kroužecký A, et al. Akutní poškození ledvin u kriticky nemocných – update 2009. *Anest Intenziv Med* 2010;21:146–152.
6. Jabor A. Rhabdomyolýza. In: *Vnitřní prostředí*, 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2008;339–341.
7. Janko V, Nagyová G, Kovács L. Rhabdomyolýza po nadmernej telesnej námahe vo fitness centre. *Čes-slov Pediat* 2015;70:33–35.
8. Kroužecký A, Matějovič M, Rokyta R Jr., et al. Rhabdomyolýza – mechanismy vzniku, příčiny, důsledky a léčba. *Vnitř Lék* 2003;49:668–672.
9. Petejová N, Martínek A. Rhabdomyolýza intoxikovaných a akutní poškození ledvin. *Vnitř Lék* 2014;60:189–191.
10. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2013;47:30–105.
11. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553–1561.