

HCO hemodialýza jako součást léčby akutního poškození ledvin indukovaného rhabdomyolýzou

MUDr. Mária Čižmárová; MUDr. Petra Bachroňová; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

I. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: HCO (tzv. high cut-off) membrány - akutní poškození ledvin - rhabdomyolýza

Úvod

Akutní poškození ledvin (AKI) je významnou komplikací rhabdomyolýzy. Hlavním krokem v léčbě rhabdomyolýzy je promptní a agresivní parenterální rehydratace. Náhrada funkce ledvin se řídí renálními indikacemi.¹ Jednou z nových léčebných možností je i využití HCO (high cut-off) dialyzačních membrán.² V níže popsané kazuistice prezentujeme případ AKI indukovaného rhabdomyolýzou na podkladě nadměrné fyzické aktivity a naši zkušenost s využitím hemodialýz s HCO membránami jako součást jeho léčby.

Kazuistika

Dvaadvacetiletý, doposud zdravý muž, student fyzioterapie, se dostavil k vyšetření na ambulanci interního urgentního příjmu pro progredující bolesti stehen s postupnou ztrátou hybnosti, vše v návaznosti na nadměrný fyzický trénink. Jednalo se o pacienta bez evidence farmakologické zátěže či chronické medikace, bez anamnézy užívání doplňků stravy či jiných podpůrných prostředků.

Pět let se profesionálně věnoval koulařské gymnastice a rekreační formě běhu. Pro zlepšení kondice se rozhodl zúčastnit se sportovního kempu. První den kempu byl zaměřen na posilování horních částí těla, druhý den kempu probíhaly aktivity zaměřené na posílení dolní části těla ve venkovním prostředí s okolní teplotou dosahující téměř 40 °C. Třetí den mu otekla stehna a pro bolesti nemohl téměř chodit. Proto byl vyšetřen v místní nemocnici se závěrem přetížení svalů ze cvičení a bez jakékoli léčby a laboratorní diagnostiky byl odeslán domů. Následující den ale bolesti stehen pokračovaly, a to i přes užití analgetik ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSA), přetrvávala slabost a omezená hybnost dolních končetin, navíc

se přidala nauzea a zvracení. Začal močit tmavou moč a následně přestal močit úplně, proto se dostavil na vyšetření do naší nemocnice. Vstupně byl pacient při fyzikálním vyšetření normotenzní, bez tachykardie, eupnoický, subfebrilní a kromě výrazné palpační bolestivosti a otoků stehen nebyla zjištěna jiná patologie. Laboratorním hodnotám dominovalo výrazné zvýšení sérové koncentrace myoglobinu, kreatinkinázy (CK), aminotransferáz a také přítomnost renální dysfunkce. Všechny laboratorní hodnoty jsou uvedeny v **tab. 1**. Rentgenové vyšetření hrudníku bylo bez patologického nálezu, ultrazvukové vyšetření břicha s nálezem malého množství tekutiny subkapsulárně při dolním pólu levé ledviny, jinak byl popisován normální nález na orgánech dutiny břišní.

Stav byl hodnocen jako akutní oligoanurické poškození ledvin na podkladě těžké rhabdomyolýzy po nepřiměřené fyzické aktivitě a pacient byl přijat na monitorované lůžko. Navzdory okamžitě zahájené intenzivní parenterální rehydratační terapii krystaloidy přetrvávala anurie, došlo k rozvoji komplikací ve smyslu hypervolemie s bilaterálním fluidothoraxem, ascitem, rozvojem dušnosti a arteriální hypertenze. Proto jsme přistoupili k zahájení náhrady funkce ledvin formou intermitentní hemodiafiltrace (HDF). Vzhledem k přetrvávajícím výrazně vysokým hodnotám myoglobinu v séru a kreatinkinázy bylo na základě dostupných dat a znalostí rozhodnuto o provedení intermitentní HDF s použitím vysoce propustných membrán HCO Theralite. Celkem proběhlo pět těchto dialýz s uspokojivým poklesem sledovaných parametrů svalového poškození, viz **obr. 1** a **2**. V dalším průběhu tedy došlo k výraznému snížení sérových koncentrací myoglobinu a kreatinkinázy, ale přetrvávala renální dysfunkce s anurií s nutností pokračování v intermitentní

TAB. 1 Přehled vstupních laboratorních hodnot

Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí	Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí
S-Na	138	136–145 mmol/l	S-CRP	44	< 5,0 µmol/l
S-K	5,35	3,8–5,4 mmol/l	S-Bil	24,6	< 21,0 µmol/l
S-Cl	98	98–107 mmol/l	S-ALT	12,6	< 0,73 µkat/l
S-Ca	2,16	2,00–2,75 mmol/l	S-AST	65,53	< 0,67 µkat/l
S-iCa	1,07	1,13–1,32 mmol/l	S-CK	2 071	< 3,20 µkat/l
S-P	2,17	0,65–1,61 mmol/l	S-myoglobin	116 473	< 72 µg/l
S-Mg	1,31	0,7–1,0 mmol/l	S-TnT	17,0	< 14,0 ng/l
S-urea	11	2,8–8,0 mmol/l	S-laktát	0,9	0,5–2,0 mmol/l
S-kreatinin	405	63–104 µmol/l	WBC	16,8 × 10 ⁹ /l	4,0–10,0 × 10 ⁹ /l
eGFR CKD-EPI	0,281	1,5–2,1 ml/s/1,73 m ²	RBC	6,09 × 10 ¹² /l	4,0–5,8 × 10 ¹² /l
S-Glc	6,34	3,60–5,59 mmol/l	HGB	180	135–175 g/l
S-kys. močová	666	220–420 µmol/l	PLT	294 × 10 ⁹ /l	150–400 × 10 ⁹ /l

eGFR CKD-EPI – odhad glomerulární filtrace (GF) podle rovnice CKD-EPI; HGB – hemoglobin; PLT – trombocyty; RBC – erytrocyty; S-ALT – sérová koncentrace alaninaminotransferázy; S-AST – sérová koncentrace aspartátaminotransferázy; S-Bil – sérová koncentrace bilirubinu; S-Ca – sérová koncentrace vápníku; S-CK – sérová koncentrace kreatinínázy; S-Cl – sérová koncentrace chloru; S-CRP – sérová koncentrace C-reaktivního proteinu; S-Glc – sérová koncentrace glukózy; S-iCa – sérová koncentrace ionizovaného vápníku; S-K – sérová koncentrace draslíku; S-Mg – sérová koncentrace magnezia; S-Na – sérová koncentrace sodíku; S-P – sérová koncentrace fosforu; S-TnT – sérová koncentrace troponinu T; WBC – leukocyty.

HDF, celkem proběhlo šest procedur. Posléze došlo k postupnému obnovení renálních funkcí, k obnově diurézy a náhrada funkce ledvin byla ukončena. Pacient byl vzhledem k uspokojujivému klinickému stavu předán do péče

ambulantního nefrologa. Během ambulantního sledování došlo k obnovení renálních funkcí *ad integrum* a k postupné redukci antihypertenzní medikace, která byla již jeden měsíc po propuštění zcela ukončena.

KOMENTÁŘ

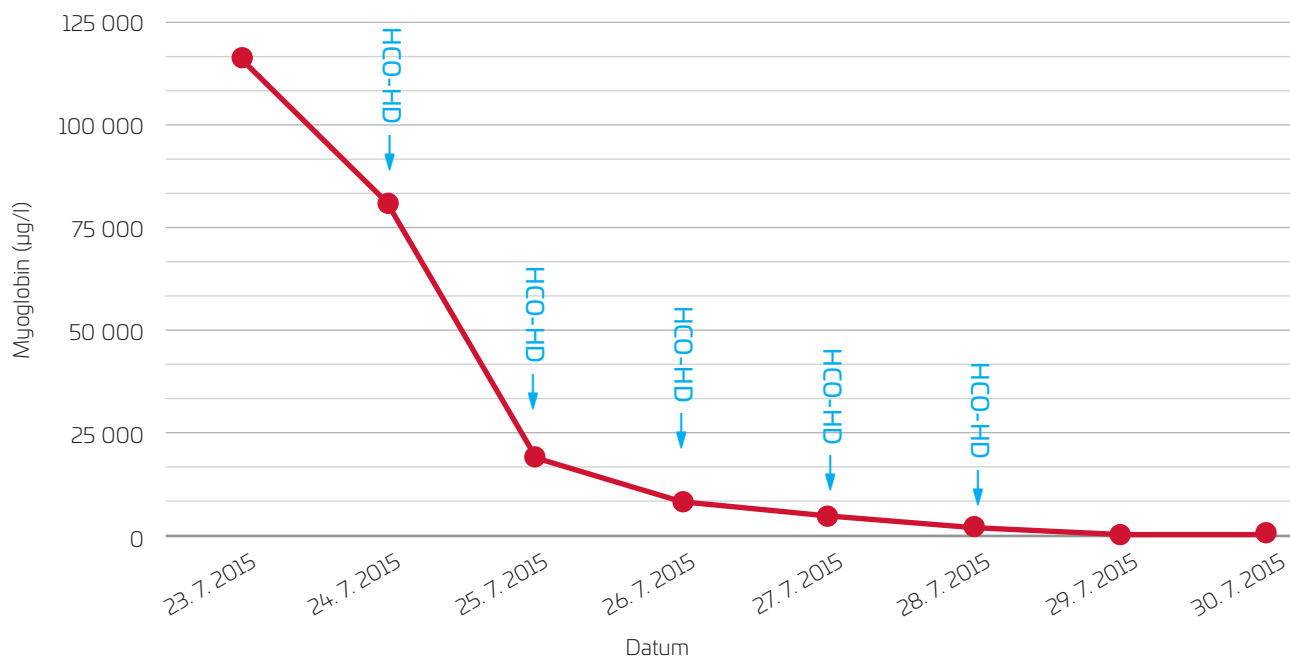
Rhabdomyolýza je potenciálně život ohrožující syndrom charakterizovaný rozpadem přičně pruhovaného svalstva. Narušení integrity svalových buněk vede k uvolnění nitrobuňkových komponent (elektrolytů, kreatinínázy, myoglobinu, laktátdehydrogenázy, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, aldolázy) do cirkulace. Klinický obraz rhabdomyolýzy je různorodý, i s přihlédnutím k etiologii, a to od asymptomatického průběhu se zvýšením hodnot CK až po život ohrožující stav vyplývající z možných komplikací. Nejčastější komplikací je elektrolytová dysbalance – obzvláště pokud dojde k rozvoji AKI (hyperkalemie, hyperfosfatemie, časná hypokalcemie s rozvojem hyperkalcemie v pozdějším stadiu, hyperurikemie, hypermagnezemie), dále metabolická acidóza s vysokým anion gap (anionovým oknem), hypovolemie následkem sekvestrace tekutin do poškozených svalů, diseminovaná intravaskulární koagulace, kompartmentový syndrom.^{1,3-5}

Typické symptomy rhabdomyolýzy jsou myalgie, svalová slabost a ztráta funkce v postižené svalové skupině. V případě masivní akutní nekrózy svalových buněk je překročena vazebná kapacita globulinů v plazmě pro myoglobin, který se objevuje v moči ve zvýšeném množství. Výsledkem je tmavě zbarvená

moč.^{1,3,6} Nespecifickými systémovými příznaky jsou horečka, nauzea, zvracení, celková slabost.^{3,5,6}

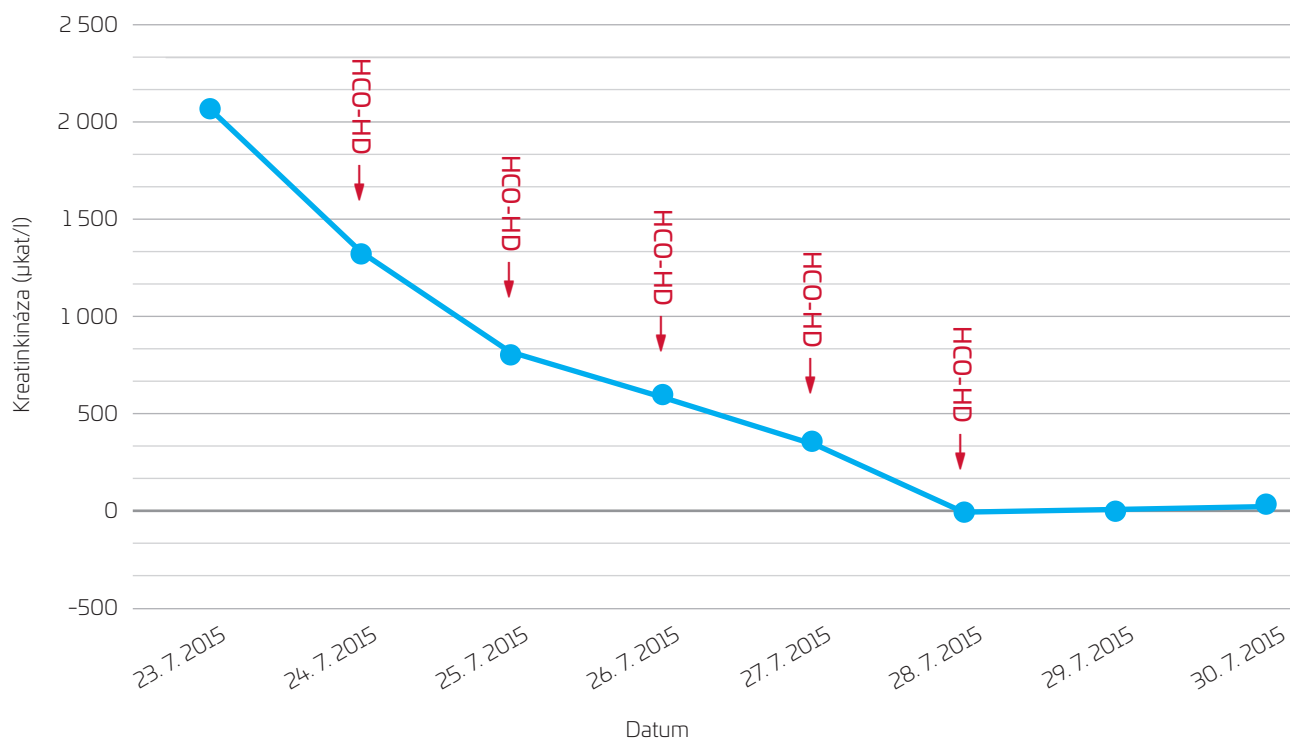
Nejsenzitivnějším laboratorním indikátorem svalového poškození je stanovení koncentrace CK v séru, která má kratší poločas než myoglobin.^{3,6} Vyšetření moči testovacím proužkem může ukázat pozitivitu na přítomnost krve bez průkazu erytrocyturie v sedimentu. Příčinou falešně pozitivního testu na přítomnost krve je skutečnost, že testovací proužek není schopen rozlišit myoglobin od hemoglobinu. Naopak typickým nálezem v močovém sedimentu je přítomnost pigmentových válců.¹ Svalová biopsie při diagnostice nutná není a rutinně se neprovádí.⁶

Příčiny rhabdomyolýzy jsou různé. Mezi fyzikální příčiny patří přímé poškození svalů (crush syndrom), komprese (prolongovaná imobilizace), svalová hypoxie (okluze arterie), námaha a nadměrné cvičení, poranění elektrickým proudem, dále stavy jako neuroleptický maligní syndrom, maligní hypertermie, úžeh, úpal či hypotermie, status epilepticus, febrilní křeče. Mezi nefyzikální příčiny řadíme lékové poškození (statiny, fibráty, antipsychotika aj.), toxické látky (alkohol, kokain, heroin aj.), infekce (některé virové i bakteriální), elektrolytové poruchy (hypokalemie, hypofosfatemie, hypokalcemie, hypo-/hypernatremie), endokrinní poruchy (hyperaldosteronismus,



OBR. 1 Sérové koncentrace myoglobinu (vyznačena je vstupní hodnota myoglobinu v séru před zahájením HCO-HD a hodnoty myoglobinu v séru po jednotlivých HCO-HD).

HCO-HD – hemodialýza s použitím vysoce propustných membrán.



OBR. 2 Sérové koncentrace kreatinkinázy (vyznačena je vstupní hodnota kreatinkinázy v séru a následný klesající trend hodnot kreatinkinázy v séru po jednotlivých HCO-HD).

HCO-HD – hemodialýza s použitím vysoce propustných membrán.

hypotyroidismus, diabetická ketoacidóza), autoimunitní onemocnění (dermatomyozitida, polymyozitida), genetické defekty interferující s energetickým metabolismem buňky. V případě fyzické aktivity hraje roli i zvýšená teplota a vlhkost prostředí,

vyšší riziko je rovněž u fyzicky méně zdatných či netréovaných jedinců.^{1,3,4,6}

Akutní poškození ledvin je významnou komplikací rhabdomyolýzy. Rhabdomyolýza se celkově podílí na AKI v 7–10 % při-

padů. Riziko AKI je obvykle nízké při hodnotách CK nižších než 15 000–20 000 U/l (250–330 μ kat/l). V přítomnosti dalších rizikových faktorů (sepsy, dehydratace) to však mohou být i relativně nízké hodnoty (např. 80 μ kat/l).¹

K rozvoji AKI dochází kombinací ischemie na podkladě renální vazokonstrikce, přímé tubulární toxicity, ischemického tubulárního poškození a obstrukce způsobené precipitáty myoglobinu s Tammovým–Horsfallovým proteinem v distálních tubulech. Renální vazokonstrikce je výsledkem více mechanismů. Sekvestrace tekutin v poškozených svalectech vede k depleci intravaskulárního objemu. To aktivuje renin-angiotenzinový systém, vazopresin a sympatikus. Na hypoperfuzi se podílejí další mediátory jako vazokonstrikčně působící endothelin-1, tromboxan A₂, F₂-izoprostany a deficit vazodilatačně působícího NO. Při pH moči nižším než 5,6 myoglobin disociuje na globin a hem. Hem působí v proximálních tubulech přímou toxicitu produkcí volných kyslíkových radikálů.^{1–6}

Hlavním krokem v léčbě rhabdomyolýzy je promptní a agresivní parenterální rehydratace rychlostí 200–1 000 ml/h (často vyžadující příjem i 10 litrů tekutin/den v závislosti na závažnosti stavu) s udržením diurézy 3,0 ml/kg/h (200–300 ml/h) až do vymizení myoglobinurie,¹ jiné zdroje uvádějí do poklesu sérové koncentrace CK 1 000 U/l (17 μ kat/l).⁷ Diskutovaným tématem je volba substituční tekutiny, preferován je fyziologický roztok. Role mannitolu, bikarbonátu a klíčkových diuretik je kontroverzní, i když indikace a podmínky jejich použití jsou přesně specifikované.¹ Náhrada funkce ledvin je indikována u refrakterní hyperkalemie, rezistentní metabolické acidózy s pH < 7,1, u tekutinového přetížení, oligurie nebo anurie.¹ V dřívější době se výzkum soustředil především na prevenci AKI v kontextu rhabdomyolýzy, na rozdíl od optimální léčby již probíhajícího AKI.¹ Vzhledem k roli myoglobinu při vývoji AKI

by hypoteticky léčebné strategie zaměřené na rapidní snížení sérové koncentrace myoglobinu extrakorporálními metodami mohly vést k časnější obnově renální funkce a ke zlepšení osudu pacientů.^{2,8} Na základě dostupných dat konvenční hemodialýza s high-flux dialyzačními membránami neodstraňuje myoglobin dostatečně efektivně kvůli velikosti proteinu (cut-off 10–20 kDa). Kontinuální venovenózní hemofiltrace nebo hemodiafiltrace dosahuje lepších výsledků v odstraňování myoglobinu,^{2,8} avšak výborné výsledky při odstraňování myoglobinu mají HCO (high cut-off) dialyzační membrány. Důvodem je jejich schopnost efektivně odstraňovat středně velké molekuly, jakou je právě i myoglobin (17,5 kDa). HCO membrány mají velikost pórů kolem 0,008–0,01 μ m, jsou dva- až třikrát větší než póry high-flux membrán (0,003–0,006 μ m). Tento nárůst ve velikosti pórů zvětšuje cut-off membrány na 100 kDa in vitro a přibližně 50–60 kDa v krvi.² Nevýhodou této metody je riziko ztrát a nutnost substituce albuminu (68 kDa) po hemodialýze.^{2,9} Zdá se, že použití HCO membrán v akutních stavech je dobře tolerováno a není spojeno s významnějšími nežádoucími účinky. Kromě léčby rhabdomyolýzy se tyto membrány využívají i v odstraňování prozánětlivých cytokinů u pacientů v závažné sepsi a v léčbě myelomové ledviny.² Je sporné, zda toto efektivní odstranění myoglobinu vede i ke klinicky relevantnímu výstupu, jako je např. dřívější obnova renálních funkcí, zkrácení doby hospitalizace či navýšení glomerulární filtrace během šesti měsíců. Randomizované kontrolované studie k tomuto tématu stále chybějí. Prognóza rhabdomyolýzy se odvíjí od etiologie a přidružených onemocnění. Navzdory nedostatku prospektivních studií dostupná data z kazuistik a malých retrospektivních studií poukazují na to, že pokud je rhabdomyolýza léčena časně a agresivně, je její prognóza příznivá včetně plného obnovení renální funkce.⁶

LITERATURA

1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
2. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: Current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:180–187.
3. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J* 2015;15:58–69.
4. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553–1561.
5. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18:224.
6. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009;67:272–283.
7. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ* 2003;327:115–116.
8. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 2011;39:184–186.
9. Naka T, Jones D, Baldwin I, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care* 2005;9:R90–R95.