

Rabdomyolýza intoxikovaných a akutní poškození ledvin – editorial

Naděžda Petejová, Arnošt Martínek

Interní klinika LF OU a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

Komentář k | Editorial on

Molčányiová A et al. Crush syndróm súčasnosti – rabdomyolýza intoxikovaných. Vnitř Lék 2014; 60(3): 249–254.

Rabdomyolýza (RM) je klinický syndrom charakterizovaný poškozením buněk kosterního svalstva s následným uvolněním jejich obsahu do cirkulace s lokálními i systémovými důsledky. K závažným komplikacím rabdomyolýzy patří **akutní poškození ledvin (AKI)** a **akutní kompartment syndrom**. Akutní poškození ledvin se vyskytuje v 13–50 % všech případů RM, přičemž mortalita pacientů při RM s těžkým AKI při traumatu dosahuje až 20 % [1,2]. Příčiny rabdomyolýzy mohou být různé a obvykle jsou rozděleny mezi fyzikální a nefyzikální. K fyzikálním příčinám patří s nejvyšší incidencí trauma a crush syndrom, extrémní svalová námaha, hypotermie a hypertermie, popálení nebo poškození elektrickým proudem. K nefyzikálním příčinám se řadí narůstající počet polékových nebo intoxikačních RM, dále RM podmíněná akutním infekčním procesem, metabolickým iontovým rozvratem a v neposlední řadě i autoimunitním onemocněním [3]. Typickými klinickými příznaky RM jsou svalová slabost, myalgie, otoky postižených svalových skupin a tmavá moč. K dalším průvodním příznakům patří horečka, tachykardie nebo dyspeptická symptomatologie.

Patofyziologicky se vznik RM kromě přímého svalového traumatu dává do souvislosti s nepoměrem mezi produkcí a spotřebou buněčné energie. V sarkolemě buněk příčně pruhovaného svalstva probíhá za fyziologických okolností výměna Na^+ a K^+ za pomoci iontové pumpy Na-K-ATPázy, která navazuje na výměnnou Na/Ca pumpu uvnitř buňky. Oba procesy jsou energeticky závislé na dodání adenosintrifostátu (ATP) jako zdroje energie. Hlavním problémem při vzniku RM je deplece ATP se závažnými důsledky na funkci obou iontových pump, což vede k zadržování a dalšímu vstupu Ca^{2+} do buňky s aktivací cytolytických enzymů zejména hydroxyláz, proteáz a nukleáz [4]. Kromě přestupu Ca^{2+} z extracelulárního prostoru do svalových buněk je jeho další množství účinně uvolňováno ze sarkoplazmatického retikula, jež za normálních okolností zadržuje Ca^{2+} pro svalovou kontrakci. Celý patofyziologický proces vyústí v poškození mitochondrií s následkem progresivního poklesu ATP s tvorbou reaktivních kyslíkových

radikálů (ROS) a v konečnou lýzu buňky. Aktivace svalově specifické kalpain 3 proteázy vázané na N2A část obrovského elastického proteinu titinu, který se při fyziologickém cvičení podílí na remodelaci sarkomery, může být faktorem spolupodílejícím se na degradaci myofibril [5]. Samotné nekrotické svaly navíc atrahují neutrofilní leukocyty s dalším rozvojem patologického stavu uvolněním ROS, aktivací proteáz a vznikem osmotického gradientu. Vzniklý osmotický gradient ve svalovém kompartmentu dále vede k progresi otoku poškozených svalových skupin. Nekróza svalových buněk způsobí uvolnění kalia, fosforu, myoglobinu, kreatinkinázy a laktátdehydrogenázy do krevní cirkulace, které jsou odpovědné za klinické projevy RM.

Etanol a rabdomyolýza

Etanol působí toxicky na svalové buňky buď přímou inhibicí membránové Na-K-ATPázy, nebo poruchou akumulace Ca^{2+} v sarkoplazmatickém retikulu či degradací buněčné membrány [6]. Při chronickém abúzu alkoholu je přímý myocytopatický efekt přisuzován indukci apoptózy, poruše syntézy bílkovin a aktivaci tvorby kinázy [7]. Nepřímá toxicita etanolu spočívá v možné prodloužené imobilitě intoxikovaného vedoucí ke tkáňové hypoxii s ischemicko-reperfučním poškozením. Jiným mechanismem nepřímé toxicity je delirium tremens v rámci abstinenčního syndromu s průvodní těžkou svalovou námahou vedoucí k destrukci svalové tkáně [8]. Vedle popsaného přímého a nepřímého toxického účinku etanolu se na rozvoji RM u alkoholiků podílejí často se vyskytující iontové abnormality ve smyslu hypokalemie, hypofosfatemie či hypomagnezémie, které dále patofyziologický proces zhoršují [9]. Mimo působení samotného etanolu se na vzniku a vývoji RM uplatňuje i kombinovaná intoxikace alkoholu s drogami, přičemž za nejzávažnější z tohoto pohledu je považována kombinace alkoholu s kokainem [10]. Narayan et al popsali případ mladého 25letého muže s těžkou RM, akutním poškozením ledvin a akutním gluteálním kompartment syndromem při intoxikaci etanolem a kokainem, který byl úspěšně léčen direktivní fasciotomií

[11]. Potenciální mytoxicitu etanolu mohou dále zhoršovat i účinky souběžně užívaných léků. Na možnost vzniku netraumatické těžké RM s AKI při otravě etanolem v kombinaci s předávkováním difenhydraminem upozornila práce autorů Haas et al [12].

Komplikace rabdomyolýzy

Akutní kompartment syndrom se svalovým otokem při RM vede ke snížení krevního průtoku, ztrátě vazomotorického tonu arterioli, kolapsu tenkostěnných žil a ke snížení tlakového gradientu mezi žilním a arteriálním systémem. Zvýšením endoteliální permeability účinkem uvolnění histamin-like substancí dochází ke kapilárnímu přestupu plazmy do intersticia se zvýšením hematokritu, krevní viskozity a se zhoršením mikrokulárního průtoku. Progredující pokles krevního průtoku svalového kompartmentu má za následek svalovou nekrózu [13]. K celkovým komplikacím ve smyslu systémové zánětlivé odezvy a syndromu multiorgánového selhání dochází při reperfuzi poškozené tkáně s uvolněním ROS a cytokinů z výše zmíněných neutrofilních leukocytů [14]. Z klinického pohledu je nejdůležitější časový faktor, tedy délka trvání samotné ischemie. Svalová tkáň nekrotizuje v časovém rozmezí 4–6 hod od počátku ischemie, přičemž ireverzibilní změny se vzniklými svalovými kontrakturami vznikají v průběhu 6–12 hod [15]. Z tohoto pohledu je nejcitlivější na ischemii nervová tkáň se vznikem ireverzibilních změn již za 2–3 hod protrahované ischemie. Při podezření na akutní kompartment syndrom je žádoucí měření tkáňového intrafasciálního tlaku (IFT) ve svalovém kompartmentu, který je zpravidla zvýšený nad 30 mm Hg. Normální hodnoty IFT jsou nízké a pohybují se v rozmezí 0–10 mm Hg (0–1,3 kPa). Na měření IFT jsou k dispozici zařízení pracující na principu jehlového manometru, nebo perspektivnější neinvazivnější techniky založené na měření hladiny oxyhemoglobinu [16]. Zjištěné výsledky měření IFT umožní včasnou indikaci fasciotomie a zabrání ireverzibilnímu poškození periferních nervů [17].

Další závažnou komplikací RM je akutní poškození ledvin, které je mimo jiné dáváno do souvislosti s toxicitou myoglobinu. Myoglobin působí na ledviny toxicky 3 známými mechanismy:

- vazokonstrikci
- tvorbou tubulárních válců (reakce s Tammovým-Horsfalovým proteinem)
- přímou toxicitou na tubulární buňky [3]

Nejucelenější pohled na AKI u RM byl prezentován na zvířecích studiích s glycerolem, u něhož dochází podobně jako u RM ke vzniku akutní tubulární nekrózy, myoglobinurie a renální vazokonstrikce [18]. Za hlavní faktory buněčné toxicity myoglobinu jsou v mnoha posledních studiích považovány:

- železo (Fe), které katalyzuje buněčné reakce s tvorbou ROS (Fentonova reakce)
- samotný hem při degradaci hemoxygenázou 1

- vysoce reaktivní hydroxylový radikál ze skupiny ROS
- porucha oxidačního řetězce v mitochondriích [19,20]

Lze tedy předpokládat, že původní žádoucí obranné buněčné mechanismy, mezi něž patří i tvorba reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), vedou při RM k nežádoucím důsledkům ve smyslu aktivace procesu lipoperoxidace buněčných membrán s poškozením vlastních tubulárních buněk. Na vznik AKI u RM má kromě myoglobinu vliv i řada dalších faktorů, a to zejména dehydratace s poklesem perfuzního renálního tlaku při úniku tekutin do nekrotických svalových tkání s aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron a porucha tvorby prostaglandinů.

V posledních letech je zaměřena pozornost na prevenci poškození ledvin při RM adekvátními terapeutickými neinvazivními či invazivními postupy. Mezi invazivní postupy můžeme zařadit eliminační náhrady renálních funkcí (RRT). Současně se hledají možnosti predikce „zcela jistého“ nástupu poškození ledvin s eventuelně potřebou RRT [21]. Zachování vlastní funkce ledvin je absolutní zásadou pro příznivou prognózu nemoci u kriticky nemocného pacienta. Neinvazivní terapeutické postupy jsou založeny primárně na dostatečné hydrataci nemocného s aplikací 3–10 l i více krystaloidů parenterálně na den za průběžného monitoringu centrálního žilního tlaku. Tyto postupy nelze doporučit u oligoanurického nebo anurického pacienta pro vysoké riziko hyperhydratace se všemi nežádoucími důsledky včetně vzniku plicního otoku či leaku tekutin do třetího prostoru. Alkalizace moči, či parenterální podávání manitolu jsou léčebné postupy vázány na předchozí adekvátní volumoterapii a zachovanou diurézu nemocného (1–2 ml/kg/hod) [17].

Při zvažování možnosti použití RRT je nutné vzít v úvahu celkový klinický stav pacienta včetně laboratorních abnormalit a aktuální renální funkce. Před zvažováním léčebným postupem je nutné zvážit prvotní příčinu, která k RM vedla, a v případě možnosti ji eliminovat. Intermitentní hemodialýza (IHD) je v klinické medicíně používána převážně z „renálních“ indikací a jako preventivní metodu u AKI při RM jí nelze doporučit. Nicméně pokud klinický stav pacienta vyžaduje zahájení IHD nebo kontinuální eliminační náhrady, mělo by být upřednostněno použití tzv. high-fluxových hemodialyzačních membrán a hemofiltrů, aby k odstranění myoglobinu skutečně docházelo [22]. High-fluxové membrány jsou schopny odstraňovat látky s molekulovou hmotností nad 11 800 Da, což je např. molekulová hmotnost β_2 -mikroglobulinu. Limitací zmíněné léčby je nechtěné odstraňování dalších látek, zejména albuminu či nízkomolekulárních léků, což může znamenat další problém v léčbě u kriticky nemocného [22]. I při současném trendu v používání stále účinnějších membrán při RRT s difuzním nebo konvektivním transportem, zůstávají zásadními ukazateli vedoucími lékaře k rozhodnutí o správné a účinné léčbě klinický stav pacienta, eliminace vyvolávající příčiny RM a určení správné diagnózy.

Literatura

1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 62–72.
2. Mohaupt MG. Rhabdomyolysis. *Ther Umsch* 2003; 60(7): 391–397.
3. Kroužek A, Matějovič M, Rokyta jr. R et al. Rhabdomyolysis—development, causes, sequelae and therapy. *Vnitř Lék* 2003; 49(8): 668–672.
4. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(6): 725–731.
5. Murphy RM. Calpains, skeletal muscle function and exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(3): 385–391.
6. Song SK, Rubin E. Ethanol produces muscle damage in human volunteers. *Science* 1972; 175(4019): 327–328.
7. Arya MA, Tai AK, Wooten EC et al. Notch Pathway Activation Contributes to Inhibition of C2C12 Myoblast Differentiation by Ethanol. *PLoS One* 2013; 8: e71632. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1371/journal.pone.0071632>>.
8. Cervellini G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(6): 749–756.
9. Knochel JP. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Am J Med* 1992; 92(5): 455–457.
10. Welch RD, Todd K, Krause GS. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1991; 20(2): 154–157.
11. Narayan N, Griffiths M, Patel HD Gluteal compartment syndrome with severe rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep* 2013. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1136/bcr-2013-010370>>.
12. Hass CE, Magram Y, Mishra A Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann Pharmacother* 2003; 37(4): 538–542.
13. Bagley WH, Yang H, Shah KH Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007; 2(3): 210–218.
14. Slater MS, Mullins RJ Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 1998; 186(6): 693–716.
15. Hayakawa H, Aldington DJ, Moore RA. Acute traumatic compartment syndrome: a systematic review of results of fasciotomy. *Journal of Trauma* 2009; 11: 5–35.
16. Zamborský V, Popelka V, Šimko P et al. Kompartment syndróm. *Vask Med* 2012; 4: 21–24.
17. Vanholder R, Sever MS, Ereik E et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1553–1561.
18. Singh AP, Junemann A, Muthuraman A et al. Animal models of acute renal failure. *Pharmacol Rep* 2012; 64(1): 31–44.
19. Zager RA, Johnson AC, Becker K Plasma and urinary heme oxygenase-1 in AKI. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6): 1048–1057.
20. Moore KP, Holt SG, Patel RP et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 1998; 273(48): 31731–31737.
21. El-Abdellati E, Eyselbergs M, Sirimsi H et al. An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: acute kidney injury. *Ann Intensive Care* 2013; 3:8. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1186/2110-5820-3-8>>.
22. Ronco C Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Crit Care* 2005; 9(2): 141–142.

MUDr. Nadežda Petejová, Ph.D.

✉ petejova@seznam.cz

Interní klinika LF UO a FN Ostrava

www.fnspos.cz

Doručeno do redakce: 21. 10. 2013



Heart & Brain
mezinárodní neurologicko-
-kardiologické sympozium
a
X. olomoucký workshop
cévní neurologie
22.–23. 5. 2014
www.heartbrain2014.upol.cz
Organizační zajištění:
Konferenční servis, Univerzita Palackého v Olomouci,
Biskupské nám. 1, 771 11 Olomouc