

AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN U KRITICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ S RHABDOMYOLÝZOU

MUDr. Martin Souček, MUDr. Sabina Pálová, MUDr. Jiří Charvát, CSc.

Metabolická jednotka, I. interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Akutní selhání ledvin v intenzivní péči je velice častou komplikací a jeho rozvoj výrazně zhoršuje prognózu nemocných. Pokud se rozvine multiorgánové selhání, mortalita stoupá až na 80% (1, 2). Na jednotkách intenzivní péče se setkáváme nejčastěji s poškozením ledvin, spojeným s akutní tubulární nekrózou, kde se uplatňují především vlivy ischemické nebo toxické, či oba současně.

Tato práce zmiňuje poměrně častou příčinu poškození funkce ledvin myoglobinem při rhabdomyolýze. Nejčastějšími příčinami jejího vzniku je trauma a intoxikace. Některé práce dokonce zmiňují rhabdomyolýzu jako příčinu akutního renálního selhání v 5–10% (2), přičemž přechodně hemodialýzu potřebuje 28–37% nemocných.

Je však mnoho dalších příčin vzniku rhabdomyolýzy, které ve většině případů k selhání ledvin nevedou, ale je třeba na ně též myslet.

Klíčová slova: akutní selhání ledvin, rhabdomyolýza, myoglobin.

ACUTE RENAL FAILURE IN INTENSIVE CARE PATIENTS DUE TO RHABDOMYOLYSIS

Acute renal failure in intensive care is very frequent complication and its development markedly worsen prognosis of the patients. In case of development of multiorgan failure mortality increase up to 80% (1,2). In intensive care units, we find in most cases renal affection connected with acute tubular necrosis, with the impact of ischemic or toxic influences or both together. This paper review quiet frequent cause of renal lesion by myoglobin from rhabdomyolysis. The most frequent cause of its origin is trauma and intoxication. Some papers even mention rhabdomyolysis as a cause of acute renal failure in 5–10% (2). Whereas transient hemodialysis need 28–37% of the patients. There are many other causes of the development of rhabdomyolysis, which don't cause in most of the cases renal failure, but it's important to mention them as well.

Key words: rhabdomyolysis, myoglobin, acute renal failure.

Úvod

Rhabdomyolýza a následné selhání ledvin je poměrně častá komplikace u pacientů v intenzivní péči, ale nejen v ní. Její četnost je dána poměrně rozsáhlým spektrem onemocnění, u kterých k tomuto stavu dochází. Jelikož nepatří mezi nejběžnější možné příčiny selhání ledvin v akutních stavech, může rhabdomyolýza uniknout pozornosti. Navíc se rhabdomyolýza může stát přidruženým faktorem k jinak již rozvinutému renálnímu selhání jiné etiologie. Proto jsou právě tak významná úvodní léčebná opatření, která mohou zabránit vzniku či dalšímu rozvoji renálního selhání.

Rhabdomyolýza je syndrom charakterizovaný svalovým poškozením a uvolněním nitrobuňkových komponent do plazmy. Onemocnění se může projevit pouhou asymptomatickou elevací svalových enzymů nebo jejich závažným vzestupem, provázeným iontovou dysbalancí, akutním renálním selháním a svalovým poškozením různého rozsahu.

Historický pohled

Souvislost mezi rhabdomyolýzou a selháním ledvin byla poprvé popsána patrně v roce 1941 během leteckých bombových útoků na Londýn. Jednalo se o zasažené osoby, u nichž došlo k rozvinutí selhání ledvin

a následnému úmrtí během jednoho týdne. U těchto zemřelých byly nalezeny pigmentové odlitky v ledvinových tubulech, nicméně jasná souvislost mezi traumatem a selháním ledvin tehdy ještě nebyla jasná (5). V dalších desetiletích byly tyto nálezy popsány, i když ne vždy ve spojení se selháním ledvin, postupně též u jiných stavů a onemocnění. Například u chirurgických traumat, řady intoxikací, lékových předávkování, vrozených myopatií, endokrinních patologií, nadměrného svalového přetížení u sportovců (např. u maratónských běžců).

Klinický projev a diagnostika

Při rhabdomyolýze dochází z různých příčin k narušení metabolismu svalové buňky, k poklesu ATP (adenosintrifosfátu) a změně transportu elektrolytů na membráně. Současný vzestup intracelulárního kalcia vede k hyperaktivitě proteáz a proteolytických enzymů, způsobujících degradaci myofilament s narušením sarkolemy a uvolněním svalových komponent do cirkulace.

Klasický projev tohoto onemocnění zahrnuje svalovou bolest, slabost, elevaci svalových enzymů v séru, pigmenturii (respektive myoglobinurii) (9). Moč je v tomto případě tmavě zbarvená. Tato klasická triáda je přítomna okolo 50% případů.

K odlišení jiných příčin tohoto zbarvení existují dnes již běžně dostupné laboratorní vyšetřovací metody. Hematurii odlišíme centrifugací, kdy zůstává supernatant čistý.

Jestliže je supernatant dále zbarvený, myoglobinurii (eventuálně hemoglobinurii) odlišíme přítomností hemu. V jeho nepřítomnosti možnou příčinou může být například porfyrie, u některých lidí (cca 14%) může požití řepy vést k vylučování červeného pigmentu (betaninu) (12).

Pro porovnání hemoglobin je poměrně špatně filtrován. To je dáno jeho velikostí (tetramér m.v. 69,000, dimér 34,000) a vazbou na haptoglobin. Pouze volný dimér je filtrován a hemoglobinurie se neobjeví, pokud filtrovaná nálož nepřekročí reabsorpční kapacitu ledvin (při plasmatické koncentraci 1–1,5 g/l).

V porovnání s tímto myoglobinem coby monomér (m.v. 17,000), nevázaný na bílkovinu, je filtrován a vylučován celkem snadno. Myoglobin, bílkovina obsahující hem, se objevuje v séru paralelně s dalšími svalovými enzymy a může být detekována v moči, když hladina překročí 1 500–3 000 µg/l.

V mnoha případech může být myoglobinurie přehlédnuta, neboť produkce myoglobinurie se může rozvinout a ustát ještě v době před vyšetřením. Myoglobin totiž mizí ze séra

mnohem rychleji než například kreatinkináza (CK), proto při detekci vysokých hodnot CK může myoglobinurie již chybět (6). Vrcholová hodnota CK je ve 24.–36. hodině a následný pokles je okolo 36–40 % za den. Její polčas je přibližně 36 hodin, na rozdíl od myoglobinu, kde se udává přibližně 1–3 hodiny. Daleko větší význam v laboratorní diagnostice má proto sledování svalových enzymů v séru.

CK je nejužívanějším enzymem k detekci svalového poškození a jeho přítomnost je nejcitlivějším indikátorem těchto stavů. Nachází se na vnitřní straně mitochondriální membrány myofibril a v cytoplasmě a je zodpovědná za produkci ATP. CK je obsažena v několika isoenzymech – MM, MB, BB zjistitelných elektroforézou.

Kosterní svalovina obsahuje ze všech tkání nejvyšší množství CK, a to z 99 % ve frakci MM a zbytek v MB; na rozdíl od myokardu, kde je podíl MB frakce 20 %. Elevace kosterní MB při rhabdomyolýze může vést k mylné diagnóze infarktu myokardu. V tomto případě specifickým markerem myokardiální léze je

přítomnost troponinu I a samozřejmě pozitivní anamnéza (1, 4, 10).

Dalšími užívanými enzymy v diagnostice svalových lézí je laktátdehydrogenáza (LD), konkrétně isoenzym LD5, která katalyzuje přeměnu pyruvátu na laktát při glykolýze. Vzhledem k současné přítomnosti v jaterní tkáni může vést k mylné diagnostice jaterního onemocnění, stejně jako přítomnost zvýšených aminotransferáz (AST, ALT). Posledním možným detekovatelným enzymem, ne běžně užívaným, je aldoláza.

Pravidelným nálezem jsou změny jako u „tumor lysis syndrome“.

Objevuje se hyperkalemie, hyperfosfatemie, hyperurikemie, které se uvolňují z poškozených svalových buněk. Fosfáty uvolněné ze svalů mohou u hypofosfatemii navozené rhabdomyolýzy tuto příčinu maskovat, tudíž normální fosfát v séru může být vodítkem k fosfátové depleci, tedy i k možné příčině vzniku onemocnění.

Kalcium bývá v prvních dnech sníženo pro vychytání vápenatých solí za vzniku kalciumfosfátu v poškozené svalové tkáni. Kalcemie se později upravuje, hladina vápníku může být v době reparace i zvýšená, neboť se kalcium opět uvolňuje ze svalů, a dále je možno detekovat vyšší hladiny kalcitriolu (1,25–dihydroxyvitaminu D) (17).

Přímým poškozením svalu dochází k uvolnění purinů ze svalstva a může se objevit výrazná hyperurikemie, přestože nedošlo k selhání ledvinových funkcí. Akutní renální selhání je častou komplikací rhabdomyolýzy, a to v 15–30 % případů. Nutno zdůraznit, že klinický stav a řada laboratorních hodnot je výrazně modifikována primární příčinou vzniku rhabdomyolýzy.

Není neobvyklé, že situace je dále komplikována multiorgánovým selháním, SIRS (systemic inflammatory response syndrom = syndrom systémové zánětlivé odpovědi), septickým stavem.

Na selhání ledvin se uplatňuje několik faktorů:

1. obstrukce tubulů pigmentovými válcí
2. volumová deplece a renální ischemie
3. poškození proximálních tubulárních buněk, ATN (akutní tubulární nekróza)

Ad 1) zvýšená nabídka myoglobinu, volně filtrovatelného v glomerulech, pokud překročí reabsorpční schopnost proximálního tubulu (1 500–3 000 µg/l), vytváří podmínky pro vznik válců

Ad 2) volumová deplece se rozvíjí sekvestrací tekutiny do poškozeného svalstva; v prvních 48 hodinách se může jednat až o více než 12 litrů; pokles intravazálního objemu vede k porušení perfuze ledvin, danou poklesem

krevního tlaku; to je dále prohloubeno schopností myoglobinu inhibovat vasodilatační efekt oxidu dusnatého (NO) buněk endotelu (15)

Ad 3) poškození tubulárních buněk je způsobeno účinkem volných radikálů vznikajících v přítomnosti hemového jádra myoglobinu obsahujícího železo.

Pro pacienty s akutním selháním ledvin a rhabdomyolýzou jsou typické:

1. pigmentované granulární válcí v moči
2. červeno-hnědá barva močového supernatantu
3. elevace plazmatické hladiny svalových enzymů a myoglobinu.

Velikost elevace plazmatických hodnot CK a myoglobinu nepredikuje vždy rozvoj selhání ledvin, ale obecná korelace zde je. V jedné studii například u pacientů s hodnotami kreatinkinázy nad 250 ukat/l došlo k rozvoji akutního selhání ledvin v 58 % případů (11).

Současně probíhající rhabdomyolýza a akutní selhání ledvin způsobuje vyšší denní vzestup kalia v séru okolo 1,0 mmol/l než u pacientů bez rhabdomyolýzy, kde tento vzestup bývá v průměru okolo 0,3 mmol/l. Také vzestup kreatininu bývá mnohem rychlejší při rhabdomyolýzou navozeném selhání ledvin než u jiných příčin (více než 220 µmol/l/den), což je způsobeno uvolněním preformovaného kreatininu z poškozené svaloviny. Tento fakt se zvyrazňuje u postižených s velkou svalovou hmotou (13).

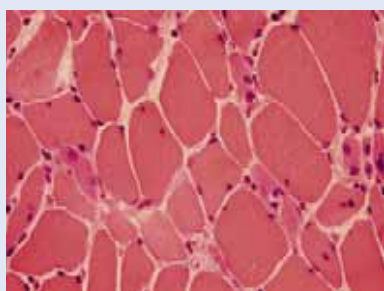
Příčiny

Příčiny vzniku a rozsah rhabdomyolýzy jsou variabilní, a proto také následky mohou být značně rozdílné.

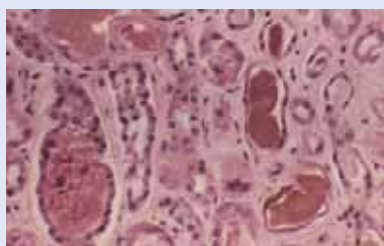
V ojedinělých případech etiologie vzniku není rozpoznána ani po rozsáhlém vyšetřování, pak se může jednat o nepoznaný enzymatický defekt, ultrastrukturální svalovou abnormalitu nebo o virovou infekci.

1. trauma a svalové ischemie (z různých příčin) (8)
2. námahová netraumatická rhabdomyolýza (patří sem řada sportovních výkonů, kde situaci ovlivňuje stav hydratace, teplota, stav minerálů); srovnatelně vzniká za patologických hyperkinetických stavů, jako jsou epileptické záchvaty, delirium tremens, psychotická agitace, předávkování budivými aminy apod.
3. nenámahová a netraumatická rhabdomyolýza (drogy, jedy, léky, celkové infekce, elektrolytové abnormality, endokrinopatie, infekční myositidy, metabolické myopatie, systémová onemocnění, maligní hypertermie, neuroleptický maligní syndrom, hypotermie, svalové dystrofie, iatrogenní poškození a další).

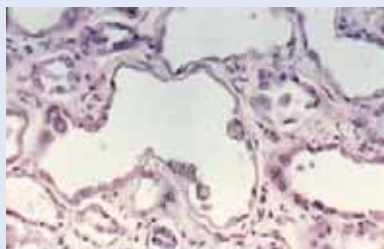
Obrázek 1. Rhabdomyolýza kosterního svalu – intrasarkoplasmaticky přítomné fagocytující makrofágy, všechna svalová vlákna jsou přibližně ve stejném stadiu regenerace (barvení hematoxylinem a eosinem)



Obrázek 2. Akutní tubulární nekróza – odlitky myoglobinu v renálních tubulech



Obrázek 3. Akutní tubulární nekróza – tubuly ve stadiu regenerace



Terapie

Zde se dvojnásob uplatňuje obecné pravidlo akutní medicíny: léčba je tím úspěšnější, čím dříve je zahájena. Možnými prostředky, jak ovlivnit, respektive minimalizovat akutní selhání ledvin, jsou dostatečná hydratace, alkalizace moči a případně podpora diurézy diuretiky při neadekvátním výdeji tekutin (15, 19).

Sekvestrace tekutin v postižených sva-lech výrazně snižuje plazmatický volem. Proto jeho doplnění isotonickým roztokem zlepší perfuzi ledvin a tím zabraňuje dalšímu ischemickému poškození ledvin. Současný nárůst množství filtrátu pomáhá bránit tvorbě válců. Forsírovaná alkalická diuréza, kdy pH moči je zvýšeno nad 6,5, může zřetelně snížit renální toxicitu myoglobinu (respektive hemoglobinu) za vzniku akutní tubulární nekrózy a zlepšením rozpustnosti hemového pigmentu. Alkalizace potenciálně vede k tvorbě kalcium fosfátu, čímž může prohloubit již vzniklou hypokalcemii, proto je nezbytně nutné tyto parametry kontrolovat. Hydratace a alkalizace jsou základními terapeutickými postupy.

Osmotická diuréza navozená Manitolem vede ke snížení množství pigmentových depozit a tvorby válců, navíc se předpokládá, že Manitol funguje jako „zametač“ volných radikálů, čímž brání buněčnému poškození a vzniku ATN (18). Žádná studie však toto jednoznačně neprokazuje, proto jeho použití je zpochybňováno.

Doporučená terapeutická opatření u rhabdomyolýzou navozeného selhání ledvin vycházejí ze studií u pacientů s traumatickým poškozením a patří sem především již zmíněná hydratace. Zahajujeme isotonickým roztokem rychlostí 1,5 l/hod, pokud dojde ke stabilizaci oběhu a diuréza je dostatečná, tj. okolo 300 ml/hod, je vhodné podávání polovičního fyziologického roztoku. Přívod tekutin se dále řídí v závislosti na diuréze, množství myoglobinu v séru a v moči. Při nedostatečném výdeji jsou indikovány kličková diuretika. Možné je podávat již zmíněný Manitol 20% při zachovalé diuréze, při jejím poklesu je ale nutné tuto terapii ukončit z důvodu možné akumulace v séru a nárůstu osmolárního gapu!

Cílem bikarbonátové terapie je alkalizace moči při snaze o zachování minimální alkalizace séra, proto je nutné stálé sledování pH moči a množství bikarbonátu v séru.

To vše je třeba za stálé monitorace příjmu a výdeje tekutin, kontroly iontů, kreatininu a dynamiky svalových enzymů, monitorace EKG, tlaku, centrálního žilního tlaku. Velice nebezpečnou komplikací mohou být srdeční arytmie v souvislosti s hyperkalemií, která může vyžadovat promptní terapeutická opatření (Furosemid, glukóza s inulinem, Calcium gluconicum, beta2sympatomimetika, kalcium-polystyrenulfonát, bikarbonát, při neúspěchu konzervativního postupu hemodialýza).

V případě svalového poškození je nutné pravidelné měření objemů postižených partií (především končetin).

Samozřejmou součástí je odlehčení postiženým svalům, polohování a použití antidekubitárního lůžka v případě ležících nemocných. V případě oligurického či anurického selhání ledvin je indikována intermitentní hemodialýza či kontinuální metoda (CVVHD, CVVH).

Někdy může dojít k tak výrazné rhabdomyolýze a otoku postižené oblasti, že vzniká tzv. kompartment syndrom. Rozvíjí se další ischemie a rhabdomyolýza pokračuje. Pokud k tomuto dojde a kompartmentové tlaky přesáhnou hodnotu 35 mmHg, je indikována fasciotomie zasažených svalů (16).

Ostatní terapie se různí v závislosti na příčině vzniku rhabdomyolýzy a spočívá hlavně ve snaze odstranit příčinu vzniku této komplikace.

Závěr

Je zcela zjevné, že rhabdomyolýza zasahuje do mnoha medicínských oborů a také její léčení často vyžaduje mezioborovou spolupráci.

Jak vyplývá z předchozího textu, zásadní význam spočívá v časnosti diagnózy a zahájení adekvátní péče. Případný rozvoj rozsáhlejších komplikací pak vede k výraznému prodloužení hospitalizace a k zvýšeným nákladům na léčbu (umělá plicní ventilace, hemodialýza, chirurgická intervence, atd.)

Literatura

1. Akmal M, Bishop JE, Telfer N, et al. Hypocalcemia and hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis and without acute renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 137.
2. Anderson RA. Prevention and management of acute renal failure. *Hosp Pract* 1993; 28: 61–75.
3. Better AS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825.
4. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, et al. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995; 41: 1710.
5. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1941; 1: 427.
6. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher, SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 141.
7. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 803–831.
8. Kazancioglu R, Korular D, Sever MS, et al. The outcome of patients presenting with crush syndrome after the Marmara earthquake. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 17.
9. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med* 1982; 33: 435.
10. Neumeier D. Tissue specific and subcellular distribution of creatine kinase isoenzymes. In: Creatinin Kinase Isoenzymes, Lang H (Ed), Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 1981, p85 Wolf, PL. Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 293.
11. Oh MS. Does serum creatinin rise faster in rhabdomyolysis? *Nephron* 1993; 63: 255.
12. Rose BD. Pathophysiology of Renal Disease, 2d ed, McGraw-Hill, New York, 1987: 10–11.
13. Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuria renal failure in trauma and surgical patients: A review. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 693.
14. Thadani R, Paccual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448–1460.
15. Ward M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1553.
16. Whitesides TE, Haney TC, Morimoto K, et al. Tissue pressure measurements as a determinant for the need of fasciotomy. *Clin Orthop* 1975; 113: 43.
17. Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989; 60: 616.
18. Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications. *J Clin Invest* 1992; 90: 711.
19. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314.