

Rhabdomyolýza

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Rhabdomyolýza je syndróm rozpadu priečne pruhovaného svalstva charakterizovaný prienikom intracelulárneho obsahu svalových vlákien do cirkulácie a extracelulárnej tekutiny. Často je sprevádzaná myoglobínúriou, ktorá v ťažkých prípadoch vyúsťuje do akútnej renálnej insuficiencie so život ohrozujúcim metabolickým rozvratom. Rhabdomyolýzu spôsobuje široké spektrum rôznych získaných a dedičných porúch, ktoré postihujú svalové membrány, membrány iónových kanálov a energetický prísun do svalov. Spoločným koncovým patofyziologickým mechanizmom všetkých príčin rhabdomyolýzy je nekontrolovaný vzostup voľného intracelulárneho kalcia a aktivácia kalcium-dependentných proteáz, čo vedie k deštrukcii myofibril a lyzozomálnej digescii obsahu svalových vlákien. Nedávne pokroky v molekulárnej genetike a histochemii svalových enzýmov umožňujú určiť špecifickú diagnózu u mnohých pacientov s doteraz idiopatickou recidivujúcou rhabdomyolýzou. Hlavnými klinickým prejavmi rhabdomyolýzy sú svalová slabosť, myalgie a moč farby tmavého čaju. Najcitlivejším indikátorom svalového poškodenia je zvýšená hladina kreatínkinázy v sére. Ťažké život ohrozujúce stavy rhabdomyolýzy sú spojené s extrémnym zvýšením hladiny kreatínkinázy, poruchami elektrolytov, myoglobínúriou, akútnou renálnou insuficienciou a disseminovanou intravaskulárnou koaguláciou. Liečba akútnej fázy rhabdomyolýzy je zameraná na zvládnutie renálnych a metabolických dôsledkov myoglobínúrie a vyžaduje včasnú intenzívnu hydratáciu. Po zvládnutí metabolických komplikácií, treba u všetkých pacientov pátrať po spúšťajúcich faktoroch a predisponujúcich stavoch rhabdomyolýzy.

Kľúčové slová: rhabdomyolýza, získané formy, hereditárne formy, kreatínkináza, myoglobínúria, akútne renálne zlyhanie, klinické prejavy, diagnostika, liečba.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis, a syndrome of skeletal muscle breakdown with leakage of muscle contents, is frequently accompanied by myoglobinuria, and if sufficiently severe, acute renal failure with potentially life-threatening metabolic derangements may ensue. Rhabdomyolysis is caused by a diverse spectrum of inherited and acquired disorders affecting muscle membranes, membrane ion channels and muscle energy supply. The common final pathophysiological mechanisms of all causes of rhabdomyolysis is an uncontrolled rise in free intracellular calcium and activation of calcium-dependent proteases leading to destruction of myofibrils and lysosomal digestion of muscle fiber contents. Recent advances in molecular genetics and muscle enzyme histochemistry may enable a specific metabolic diagnosis in many patients with idiopathic recurrent rhabdomyolysis. Muscle weakness, myalgias and dark, tea-colored urine are the main clinical manifestations. The most sensitive laboratory finding of muscle injury is an elevated plasma creatine kinase level. The severe life-threatening conditions of rhabdomyolysis are associated with extreme elevations in creatine kinase, electrolyte imbalance, myoglobinuria, acute renal failure and disseminated intravascular coagulation. The management of patients in acute phase of rhabdomyolysis is governed by renal and metabolic consequences of myoglobinuria and requires early vigorous hydration. After the metabolic syndrome has been corrected, triggering factors and predisposing conditions should be investigated in all cases of rhabdomyolysis.

Key words: rhabdomyolysis, acquired causes, inherited causes, creatine kinase, myoglobinuria, acute renal failure, clinical manifestation, diagnosis, management.

Neurol. praxi 2012; 13(4): 198–203

Zoznam skratiek

ARZ – akútne renálne zlyhanie

CCD – central core disease

CK – kreatínkináza

DIC – disseminovaná intravaskulárna koagulopatia

MH – malígna hypertermia

RYR – ryanodínový receptor

Úvod

Rhabdomyolýza predstavuje syndróm deštrukcie alebo dezintegrácie priečne pruhovaného svalstva rôznej etiológie. Rozpad a nekroza svalstva pri rhabdomyolýze spôsobuje prienik intracelulárnych svalových substancií do cirkulácie a extracelulárnej tekutiny. Klinický obraz rhabdomyolýzy sa môže prejavovať va-

riabilne od asymptomatických stavov so zvýšenou hladinou kreatínkinázy (CK) v sére až po život ohrozujúce stavy spojené s extrémnym zvýšením CK, myoglobínu, dysbalanciou iónov, akútnym renálnym zlyhaním (ARZ) a disseminovanou intravaskulárnou koaguláciou (DIC). Hlavnými klinickými prejavmi rhabdomyolýzy sú svalová slabosť, myalgie a moč farby tmavého čaju. Rhabdomyolýza je bežne združená s myoglobínúriou, ktorá v ťažkých prípadoch vyúsťuje do akútnej renálnej insuficiencie so život ohrozujúcim metabolickým rozvratom. Myoglobínúria sa niekedy používa ako synonymum rhabdomyolýzy, hoci predstavuje dôsledok rhabdomyolýzy. Cieľom článku je poukázať na heterogénnu etiológiu rhabdomyolýzy, na

jej relatívne uniformnú patofyziológiu, klinické a laboratórne prejavy, možnosti jej diagnostiky a na základné princípy terapeutického manažmentu rhabdomyolýzy.

Etiopatogenéza rhabdomyolýzy

Rhabdomyolýzu spôsobuje množstvo príčin, ktoré vedú k narušeniu integrity svalových membrán a štruktúr svalových vlákien. Niekedy je možné príčinu rhabdomyolýzy ľahko identifikovať, v niektorých prípadoch však ostáva etiológia rhabdomyolýzy nejasná.

Z etiopatogenetického hľadiska možno rhabdomyolýzu rozdeľovať do 3 skupín (Cevellin et al., 2010; Chatzisis et al., 2008; Huerta-Alardin et al., 2005; Špalek et al., 2011):

Tabulka 1. Získané rhabdomyolýzy

■ Excesivná svalová aktivita (energetické vyčerpanie svalů) „pochodová myoglobinúria“, status epilepticus, delírium, tetanus, dystónia, prolongovaný myoklonus, chorea, neuromyotónia
■ Traumy svalov, crush syndróm
■ Prolongovaná imobilita kóma, Parkinsonova choroba
■ Svalová ischémia arteriálna oklúzia, kompartment syndróm, diseminovaná intravaskulárna koagulácia
■ Teplotné extrémny hypertermia, výnimočne aj hypotermia
■ Metabolické príčiny hypokaliémia, diabetická ketoacidóza, hypofosfatémia, hypotyreoidizmus, renálna tubulárna acidóza, hypotyreóza,
■ Toxíny a farmaká alkohol, toluén, heroín, kokain, amfetamíny, LSD, niektoré hadie a hmyzie toxíny, opiáty; benzodiazepíny, barbituráty, statíny, fibráty, anticholinergiká, succinylcholí, chinín, neuroleptiká; <i>Serotonínerný syndróm</i> – extáza, amfetamíny, lítium, inhibítory MAO, inhibítory spätného vychytávania serotonínu, tricyklické antidepresíva, tryptofan, venlafaxín; <i>Malígný neuroleptický syndróm</i> – vysadenie levodopy a agonistov dopamínu, butyrofenóny, lítium, fenotiazíny;
■ Infekcie Vírusové – adenovírusy, enterovírusy, echovírusy, coxsackie, influenza A a B, Epstein-Barrovej vírus, vírus varicella-zoster, cytomegalovírus; Bakteriálne – <i>Borrelia burgdorferi</i> , streptokoky, stafylokoky, legionella, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhi</i>
■ Autoimunitné svalové ochorenia polymyozitída, dermatomyozitída, vaskulitída, paraneoplastická nekrotizujúca myopatia

Tabulka 2. Rhabdomyolýza – myogénne príčiny

A. Hereditárne myopatie
Dedičné metabolické myopatie
■ deficit glykolytických enzýmov
■ deficit glykogenolytických enzýmov
■ poruchy oxidácie mastných kyselín
■ poruchy mitochondriálneho respiračného reťazca
■ deficit myoadenylát deaminázy
Asociácia rhabdomyolýzy s dystrofinopatiami
Myopatie s vnímavosťou k vzniku malígnej hypertermie
B. Idiopatické rhabdomyolýzy
■ familiárna recidivujúca rhabdomyolýza s autozomálne recesívnou hereditou
■ sporadická idiopatická recidivujúca rhabdomyolýza
C. Zápalové myopatie
■ autoimunitné myozitídy
■ vírusové a bakteriálne myozitídy

- získané rhabdomyolýzy
- geneticky podmienené rhabdomyolýzy
- idiopatické rhabdomyolýzy

Získané rhabdomyolýzy predstavujú najčastejšie formy rhabdomyolýzy, ich príčiny sú uvedené v tabuľke 1. V dospelom veku bývajú pri vzniku rhabdomyolýzy relatívne najčastejšie priamymi alebo spoluuplatňujúcimi sa faktormi toxíny (alkohol, amfetamíny, kokain, atď) a farmaká (statíny, benzodiazepíny, barbituráty, anticholinergiká, atď). Pri vzniku rhabdomyolýzy sa spoluuplatňujú mechanizmus pôsobenia toxínov a farmák, genetická vnímavosť, komorbidita a súčasné používanie iných liekov (Coco a Klasner, 2004; Lyoo a Lee, 2011; Marot et al., 2011).

Toxínmi alebo farmakami indukované rhabdomyolýzy je potrebné odlíšiť od prípadov, pri ktorých toxíny alebo farmaká viedli k prolongovanej kóme a imobilite s pretrvávajúcou kompresiou svalov, ich ischémiou a nekrozou (Cervellin et al., 2010; Warren et al., 2002). Týmto mechanizmom môže vzniknúť rhabdomyolýza aj pri prolongovanej imobilite pri Parkinsonovej chorobe.

Trauma a kompresia svalov, obzvlášť crush syndróm, spôsobujú rhabdomyolýzu najmä mechanickou deštrukciou svalového tkaniva a predstavujú najčastejšiu morbiditu a mortalitu prírodných katastrof (Chatzizis et al., 2008; Huerta-Alardin et al., 2005).

Získané rhabdomyolýzy môžu spôsobovať aj metabolické príčiny (hypokaliémia, hyperos-

molárne stavy, diabetická ketoacidóza, atď) a ischémia svalov (arteriálna oklúzia, kompartment syndróm, DIC). Teplotné extrémny môžu vyvolať závažné svalové poškodenia. Kritickou hranicou tzv. termálneho maxima pre ľudské telo je teplota 42 st. Celzia. Pri tejto a najmä pri vyšších teplotách dochádza k celulárnej deštrukcii. Príčinami excesívneho zvýšenia teploty sú úpal (heat stroke), malígna hypertermia (MH) a neuroleptický malígny syndróm (Khan, 2009; Cervellin et al., 2010).

Pre neurológa sú v klinickej praxi veľkou, hoci zriedkavou výzvou rhabdomyolýzy, ktoré vznikajú na podklade primárnych alebo sekundárnych myogénnych ochorení, resp. porúch. Rhabdomyolýzy vznikajúce na podklade myogénnych lézií sa podľa etiopatogenézy delia do 3 skupín – viď tabuľka 2 (Chatzizis et al., 2008; Khan, 2009; Špalek et al., 2011; Warren et al., 2002). Prvú skupinu tvoria hereditárne myopatie, ku ktorým patria dedičné metabolické myopatie, asociácia rhabdomyolýzy s dystrofinopatiami a myopatie s vnímavosťou ku vzniku MH. Druhú skupinu tvoria idiopatické recidivujúce rhabdomyolýzy – familiárna idiopatická rhabdomyolýza s autozomálne recesívnou dedičnosťou a sporadická idiopatická recidivujúca rhabdomyolýza. Do tretej skupiny patria autoimunitné a infekčné zápalové myopatie. Akútne formy autoimunitných myozitíd (polymyozitída, dermatomyozitída, vaskulitída, paraneoplastická nekrotizujúca myopatia) môžu spôsobovať závažné sekundárne rhabdomyolýzy s vitálnym ohrozením pacientov. Spektrum bakteriálnych a vírusových agens schopných vyvolať rhabdomyolýzu je značne široké, ale v klinickej praxi spôsobujú rhabdomyolýzu vzácné.

Patofyziológia rhabdomyolýzy

Pri všetkých príčinach rhabdomyolýzy dochádza k poškodeniu sarkolemy, k zlyhaniu energetického prísunu do vnútra svalovej bunky a k zlyhaniu regulácie voľného sarkoplazmatického kalcia. Spoločným terminálnym patofyziologickým mechanizmom všetkých príčin rhabdomyolýzy je nekontrolovaný vzostup voľného intracelulárneho kalcia (Bednařík, 2001; Cervellin et al., 2008; Huerta-Alardin et al., 2005; Khan, 2009). Vzostup intracelulárneho kalcia vedie k aktivácii kalcium-dependentných proteáz, ktoré spôsobujú deštrukciu myofibríl, cytoskeletálnych a membránových proteínov. Dochádza aj k lyzozomálnej aktivácii s digestiou obsahu svalových vlákien. Dezintegrácia svalových buniek vedie k uvoľňovaniu intracelulárneho obsahu včítane CK, myoglobínu, kreatinínu, urey, kália a ďalších svalových enzýmov – aminotransferáz, aldolázy a laktátdehydrogenázy.

Tabuľka 3. Rhabdomyolýzy – diagnostika**A. Všeobecné diagnostické kritéria rhabdomyolýzy**

Klinické kritéria

- svalová slabosť
- myalgie
- opuchy svalov
- palpačná bolestivosť svalov
- moč farby tmavého čaju

Laboratórne kritéria

- hyperCKémia, hypermyoglobínémia
- myoglobínúria
- hyperkaliémia
- metabolická acidóza
- diseminovaná intravaskulárna koagulopatia

B. Špecifická diagnostika etiologických foriem rhabdomyolýzy

Identifikácia spúšťajúcich faktorov a predisponujúcich stavov

- užívanie liekov, expozícia toxínom
- preexistujúce hereditárne myopatie, komorbidita
- svalová záťaž, hladovanie, interkurentné infekcie

Neurologické, myologické vyšetrenie

EMG vyšetrenia

Biochemické a metabolické vyšetrenia

Enzymologické vyšetrenie

Svalová biopsia

DNA diagnostika

Hypokaliémia zvyšuje riziko vzniku rhabdomyolýzy (Agrawal et al., 2006; Sosková et al., 2011). Pri hypokaliémii, a najmä pri chronickej hypokaliémii, bývajú často prítomné subklinické lézie svalov. Hypokaliémia depolarizuje svalové membrány, čo prispieva k ich poškodeniu. Hypokaliémia limituje vazodilatáciu vo svalovej mikrovaskulatúre. Preto jedinci s chronickou hypokaliémiou majú pri výraznej svalovej záťaži značné riziko vzniku rhabdomyolýzy. Vysoké riziko vývoja rhabdomyolýzy pri veľkej fyzickej záťaži majú športovci, ktorí nadužívajú diuretiká (Huerta-Alardin et al., 2005).

V patogeneze rhabdomyolýzy so vznikom po nadmernej svalovej záťaži sa uplatňuje kombinácia mechanického a termického svalového poškodenia a deplécia adenosíntrifosfátu. Preto excesívna svalová aktivita pri ochoreniach ako status epilepticus, myoklonus a ťažká dystónia môže viesť k vzniku rhabdomyolýzy (Cervellin et al., 2010; Huerta-Alardin et al., 2005; Lyoo a Lee, 2011).

Bez ohľadu na etiológiu, ťažká rhabdomyolýza spúšťa patologickú kaskádu, ktorá napokon vedie k akútnej renálnej zlyhaniu (Cervellin et al., 2010; Chatzizisis et al., 2008; Khan, 2009; Warren et al., 2002). Základnými metabolickými komplikáciami rhabdomyolýzy sú akútna tubulárna nekróza, hyperkaliémia, hypokalcémia (v neskorších štádiách hyperkaliémia s tkanivovými kalcifikátmi), hypofosfatémia a DIC. Metabolické dôsledky ťažkej rhabdomyolýzy bývajú bez dialýzy fatálne.

Klinický obraz a laboratórne nálezy

Klinická manifestácia rhabdomyolýzy je veľmi variabilná, závisí od rozsahu a intenzity poškodenia svalstva. Klinický obraz rhabdomyolýzy sa môže prejavovať od asymptomatických stavov so zvýšenou sérovou hladinou CK až po život ohrožujúce stavy spojené s extrémnym zvýšením CK, myoglobínu, dysbalanciou iónov, ARZ a DIC. Rhabdomyolýza podmienená akútnou nekrozou svalstva sa klinicky prejavuje svalovou slabosťou, myalgiami a palpačnou bolestivosťou svalov (Bednařík, 2001; Chatzizisis et al., 2008; Huerta-Alardin et al., 2005; Špalek, 2010). Klasickou manifestáciou rhabdomyolýzy je moč „farby tmavého čaju“ (obrázok 1). U ťažkých foriem rhabdomyolýzy bývajú prítomné opuchy svalov a postihnuté svaly úplne strácajú hybné schopnosti. Najčastejšie postihnutými svalmi sú posturálne svaly stehien, svaly predkolení a paravertebrálne svalstvo. U pacientov v bezvedomí pre rhabdomyolýzu svedčí palpačný nález indurácie končatinového svalstva (Khan, 2009). Rhabdomyolýza sa môže prejavovať aj celkovými príznakmi – horúčka, tachykardia, nevoľa, zvracanie.

Rhabdomyolýza môže spôsobovať celý rad komplikácií, ku ktorým patria hypovolémia, compartment syndrómy na končatinách, arytmie, DIC, hepatálna dysfunkcia a ARZ (Cervellin et al., 2010; Chatzizisis et al., 2008; Huerta-Alardin et al., 2005; Kahn, 2009; Warren et al., 2002).

Pri vzniku rhabdomyolýzy sa môžu spoluuplatňovať viaceré **provokačné a rizikové faktory**. Patria sem veľká fyzická záťaž, interkurentné infekcie, hladovanie, dehydratácia, komorbidita, užívanie liekov (Chatzizisis et al., 2008; Huerta-Alardin et al., 2005; Khan, 2009; Špalek et al., 2011).

Najcitlivejším laboratórnym indikátorom svalového poškodenia je výška sérovej hladiny CK.

Zvýšenie CK 5-násobne nad hornú hranicu normy svedčí už pre významné svalové poškodenie (Huerta-Alardin et al., 2005; Khan, 2009; Warren et al., 2002). Viaceré stavy rhabdomyolýzy môžu byť subklinické a detekovateľné len na základe zvýšenej hladiny CK.

Myoglobín má nižšiu molekulovú váhu (17500) ako CK (60000), preto vzostup myoglobínu v sére predchádza vzostup CK. Myoglobín má významnú úlohu v transporte kyslíka z erytrocytov do svalových mitochondrií. Myoglobín sa nachádza

v sére voľne a je rýchlo vylučovaný močom. Pri exkrécii myoglobínu viac ako 5 ng/mol sa stáva moč vizuálne tmavo sfarbený, čo korešponduje s deštrukciou cca 100 g svalstva (Khan, 2009).

V sére sa zisťujú aj vysoké hladiny svalových aminotransferáz, laktátdehydrogenázy a aldolázy. V úvode môže byť prítomná hypokaliémia, rýchlo však dochádza k vzostupu sérového kália, zisťuje sa hyperurikémia, hypofosfatémia, metabolická (laktátová) acidóza, trombocytopenia a DIC. Pri ťažkých formách rhabdomyolýzy sú klinický obraz a laboratórne nálezy spoluurčované rozvojom akútnej renálnej insuficencie a rozvojom metabolického rozvratu.

Diagnostika**Diagnostika samotnej rhabdomyolýzy**

na základe klinických a laboratórných kritérií je relatívne jednoduchá (tabuľka 3). Diagnostické problémy nespôsobuje väčšina získaných foriem rhabdomyolýz, ich vonkajšie vyvolávajúce noxy sú obvykle dobre identifikovateľné (toxíny, farmaká, traumy, metabolické vplyvy, infekcie, atď).

Relatívne častou endokrinnou poruchou je hypotyreóza, ktorá sa môže klinicky manifestovať oligosymptomaticky myopatiou a vzácne rhabdomyolýzou (Barahona et al., 2002; Chowta a Chowta, 2008). Prejavom hypotyreózy môže byť aj hypercholesterolémia. Ak v tomto prípade ostáva hypofunkcia štítnej žľazy nediagnostikovaná a pacientom sa ordinujú statíny alebo fibráty, hrozí vznik kombinovanej hypotyreogénnej a statínovej myopatie, v najťažšom prípade až rhabdomyolýzy (Špalek, 2011a).

Etiopatogenetická diagnostika rhabdomyolýz u hereditárnych myopatií, idiopatických recidivujúcich rhabdomyolýz, u zápalových autoimunitných a infekčných myozitíd predstavuje zložitú problematiku.

Dedičné metabolické myopatie

Obvykle sa prejavujú opakovanými epizódami rhabdomyolýzy (myoglobínúrie), ktoré sú hlavným príznakom narušeného svalového metabolismu. Manifestujú sa často už v detskom veku. Najčastejšie identifikovateľné enzymopatie, ktoré spôsobujú rhabdomyolýzy sú (Chatzizisis et al., 2008; DiMauro et al., 2007; Laforet a Vianey-Saban, 2010; Špalek et al., 2011; Warren et al., 2002):

Obrázok 1. Rhabdomyolýza s myoglobínúriou – moč farby tmavého čaju

- deficit svalovej fosforylázy (McArdleho choroba)
- deficit svalovej fosfofruktázy (Taruiho choroba)
- deficit karnitin-palmityl-transferázy
- deficit karnitínu
- deficit myoadenylát deaminázy

Recidivujúce rhabdomyolýzy pri vrodených metabolických myopatiách bývajú spúšťané určitými vyvolávajúcimi faktormi. Najčastejší spúšťajúci faktor je svalová záťaž a interkurentné infekty. Hlad, nevhodná diéta vyvolávajú ataky rhabdomyolýzy pri deficite karnitin-palmityl-transferázy a deficite myoadenylát deaminázy. Pri deficite karnitin-palmityl-transferázy vyvolávajú ataky rhabdomyolýzy aj interkurentné infekty. Diagnózu týchto ochorení definitívne potvrdí enzymologické vyšetrenie, pri známej génovej poruche aj DNA diagnostika.

Asociácia rhabdomyolýzy s dystrofinopatiami

Dystrofinopatie predstavujú široké spektrum svalových ochorení (Gurnaney et al., 2009; Špalek, 2011a; Tunteeratum et al., 2009). Fenotypicky najznámejšími manifestáciami sú Duchennova a Beckerova progresívna svalová dystrofia. Jedinými prejavmi dystrofinopatie, ktoré sa môžu manifestovať v každom veku u mužov i žien, sú námahové myalgie a svalové kŕče, niekedy spojené s hyperCKémiou. Fenotypické prejavy klinickej manifestácie dystrofinopatií sú v tabuľke 4. Pre všetky formy dystrofinopatií je charakteristiký sklon k vzniku rhabdomyolýzy (Gurnaney et al., 2009; Tunteeratum et al., 2009). Na diagnózu niektorej z dystrofinopatií možno myslieť na základe klinického obrazu a výsledkov laboratórnych vyšetrení. Definitívne ju potvrdí imunohistochemické vyšetrenie zamerané na dystrofin a DNA diagnostika.

Myopatie s vnímavosťou k vzniku malígnej hypertermie

MH je vzácne farmakogenetické ochorenie priečne pruhovaného svalstva, pri ktorom voľatilné anestetiká a depolarizujúce myorelaxanciá, najmä sukcynylcholin, spôsobujú výrazný vzostup voľného intracelulárneho kalcia jeho uvoľňovaním zo sarkoplazmatického retikula (Halsall a Robinson, 2009; Khan, 2009). Hlavná príčina ochorenia je porucha na úrovni ryandínového receptora (RYR1) v membráne sarkoplazmatického retikula, ktorá spôsobuje zvýšené uvoľňovanie kalcia a súčasne aj poruchu jeho spätného vychytávania. V asociácii s MH bolo identifikovaných vyše 200 mutácií génu RYR1.

Prítomnosť génovej mutácie pre RYR1 bola zistená aj u **kongenitálnej myopatie typu „central core disease“ (CCD)** – (Halsall a Robinson, 2009; Dowling et al., 2011). CCD je alelickou variantou MH, obe sú spôsobené mutáciou v RYR1. **King-Denboroughov syndróm**, ktorý je klinicky charakterizovaný triádou – dysmorfický habitus, myopatia a vnímavosť k MH, má tiež prítomnú génovú mutáciu RYR1 (Halsall a Robinson, 2009; Dowling et al., 2011).

Výrazný vzostup voľného intracelulárneho kalcia v svalových vláknach môže spôsobiť aj porucha napäťovo-závislého kalciového kanála na úrovni dihydropyridínového receptora, ktorá sa zistila u aj pacientov **hypokaliemickou periódicou paralýzou** (Halsall a Robinson, 2009).

Zvýšená citlivosť k MH u niektorých ďalších svalových ochorení je diskutabilná (dystrofinopatie, myotónické dystrofie, kongenitálne myotónie). Podľa novších štúdií a literárnych zdelení sa u týchto ochorení nezistila zvýšená vnímavosť k MH (Gurnaney et al., 2009; Halsall a Robinson, 2009). Všetky formy dystrofinopatií však majú charakteristický sklon k vzniku rhabdomyolýzy (Gurnaney et al., 2009; Tunteeratum et al., 2009). Problematika MH je veľmi komplexná a široká a vyžadovala by samostatný článok. Vzhľadom na fakt, že rhabdomyolýza je jedným z klinických prejavov manifestácie MH, bola do článku zaradená aspoň stručná zmienka o MH.

Klinickými prejavmi MH sú hypermetabolizmus (najmä nadprodukcia CO₂, laktátu a tepla), svalová rigidita a rhabdomyolýza. Tento stav bez včasnej a intenzívnej liečby vedie k myoglobínúrii, renálnemu zlyhaniu, metabolickej acidóze, DIC a končí letálne. V kauzálnej liečbe MH sa používa Dantrolen, ktorý blokuje uvoľňovanie kalcia zo sarkoplazmatického retikula a tým znižuje intracelulárnu hladinu kalcia. Pre prognózu pacientov je rovnako významná aj energická intenzivistická a symptomatická liečba.

Tabuľka 4. Dystrofinopatie – klinická klasifikácia

Forma	Vek pri vzniku	Klinická manifestácia
Duchennova svalová dystrofia	3–5 rokov	kačacia chôdza, časté pády, psedohypertrofie lýtok, bolesti v lýtkach, 30–50% postihnutie intelektových funkcií
Beckerova svalová dystrofia	8–50+ rokov	slabosť proximálneho svalstva, DK postihnuté > ako HK; slabosť a atrofie m. quadriceps
Dilatačná kardiomyopatia viazaná na X chromozóm	adolescencia/ 20 roky	znížená tolerancia záťaže, námahové dyspnoe, opuchy DK
Námahové svalové kŕče, myalgie a zvýšená CK	každý vek - muži aj ženy	námahové svalové kŕče, bolesti svalov, CK zvýšená alebo normálna
Ženy prenášačky	každý vek	Asymptomatické, izolované hypertrofie lýtok, námahové myalgie, CK v norme alebo zvýšená
Manifestní prenášači	každý vek	slabosť pletencového svalstva; dilatačná kardiomyopatia; obe

Presné stanovenie diagnózy pri suspekcií na MH je možné prostredníctvom in vitro kontrakčného testu (kofeín-halotanového) na vzorke svalového tkaniva získaného biopsiou (Halsall a Robinson 2009). V ČR sa test realizuje v Národnom centre pre diagnostiku malígnej hypertermie, Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno.

Idiopatické recidivujúce rhabdomyolýzy

Asi 40–50% pacientov s recidivujúcou rhabdomyolýzou nemá identifikovateľnú žiadnu príčinu. Idiopatické recidivujúce rhabdomyolýzy sa obvykle manifestujú v detskom veku a vyskytujú sa v dvoch formách (Huerta-Alardin et al., 2005; Špalek et al., 2011; Warren et al., 2002):

■ **Familiárna recidivujúca rhabdomyolýza s autozómovo recesívnou dedičnosťou**

Táto forma rhabdomyolýzy okrem familiárneho výskytu nemá žiadne špecifické klinické charakteristiky, resp. spúšťajúce faktory.

■ **Sporadická idiopatická recidivujúca rhabdomyolýza**

Podľa vyvolávajúcich príčin sa rozdeľuje do 3 skupín:

- indukovaná námahou – najčastejšia forma; mužské pohlavie je častejšie postihnuté ako ženské; ataky rhabdomyolýzy bývajú mierne
- indukovaná interkurentnými infekciami; postihuje rovnako obe pohlavia, manifestuje sa v detskom veku; ataky bývajú ťažké, komplikované renálnym zlyháváním
- indukované hladom; pravdepodobne sa vyskytuje u pacientov s neidentifikovateľnými poruchami lipidového metabolizmu

Zápalové myopatie

Agresívny autoimunitný proces pri akútnych, resp. fulminantných formách polymy-

Tabuľka 5. Manažment rhabdomyolýzy**I. Akútna fáza rhabdomyolýzy**

Základné princípy manažmentu

- energická intravenózna rehydratácia
- monitorovanie hladiny CK a elektrolytov
- monitorovanie príjmu a výdaja tekutín
- monitorovanie vitálnych funkcií
- sledovanie vývoja kompartment syndrómov na končatinách

Liečba reverzibilných príčin svalového poškodenia

- korekcia dysbalancie elektrolytov a metabolických abnormalít
- eliminácia toxínov a farmák, detoxikácia
- liečba hypertermie

Manažment a prevencia komplikácií

- hyperkaliémia môže byť fatálna – musí byť energicky korigovaná
- kompartment syndrómy – fasciotómia
- hypokaliémia, hyperurikémia a hyperfosfatémia – majú vzácne klinický význam, zriedkavo vyžadujú liečbu
- dialýza je indikovaná – stúpajúca/zvýšená hladina K⁺, perzistentná acidóza, oligurické renálne zlyhanie

Imunoterapia (kortikoidy, imunosupresívne preparáty, IVIg)

- akútne formy polymyozitídy, dermatomyozitídy, vaskulitíd

II. Prevencia rhabdomyolýzy

Identifikácia predisponujúcich stavov

- dedičné metabolické myopatie
- dystrofinopatie
- myopatie s vnímavosťou k vzniku malígnej hypertermie
- idiopatické recidivujúce rhabdomyolýzy
- autoimunitné a infekčné myozitídy
- hypotyreóza, iná komorbidita

Identifikácia spúšťajúcich faktorov

- svalová záťaž
- interkurentné infekcie
- hladovanie, strava
- užívanie liekov, návykových substancií

zitídy a dermatomyozitídy, výnimočne aj pri vaskulitidach a paraneoplastickej nekrotizujúcej myopatii, spôsobuje rozsiahle poškodenia končatinového a trupového svalstva, ktoré vyúsťujú do ťažkej sekundárnej rhabdomyolýzy, myoglobínúrie, ARZ a metabolického rozvratu (Kim et al., 2005; Špalek, 2010). Prognóza quo ad vitam závisí od včasného určenia správnej diagnózy a voľby optimálneho terapeutického postupu. Vírusové a bakteriálne zápaly svalstva spôsobujú rhabdomyolýzy vzácne a klinické príznaky bývajú variabilnej intenzity (Erdogan et al., 2006; Shanmugan a Seetharam, 2008).

Liečba, prevencia a prognóza rhabdomyolýzy

Akútna fáza rhabdomyolýzy

Manažment v akútnej fáze rhabdomyolýzy, bez ohľadu na jej etiológiu, je zameraný na zvládnutie renálnych a metabolických dôsledkov

rhabdomyolýzy a patrí do odbornej kompetencie lekárov intenzívnej medicíny a anesteziológie. Dialýza je indikovaná ako život zachraňujúca procedúra pri stúpaní alebo vysokej hladine kália, acidóze alebo oligurickom renálnom zlyhaní. Základné zásady manažmentu rhabdomyolýzy sú v tabuľke 5.

Najvýznamnejšími aspektami manažmentu akútnej fázy rhabdomyolýzy sú (Cervellin et al., 2010; Chatzizisis et al., 2008; Špalek et al., 2011; Warren et al., 2002):

- promptná a agresívna intravenózna rehydratácia
- eliminácia vyvolávajúcich faktorov
- prevencia komplikácií, ktoré by sa mohli vyvinúť

V akútnej fáze možno patogenetickou liečbou významne ovplyvniť len sekundárnu rhabdomyolýzu pri ťažkých akútnych formách polymyozitídy a dermatomyozitídy (Kim et al., 2005; Špalek, 2010). Pri včasnom určení správnej primárnej diagnózy a ordinácii optimálnej imunoterapie je prognóza pacientov priaznivá (Špalek, 2011b; Warren et al., 2002). Okamžite je indikovaná liečba i.v. bolusmi methylprednizolonu (1g/deň) po dobu 3–5 dní a kombinovaná per orálna imunosupresívna liečba (prednizon 1–1,5 mg/deň a azathioprin 2–4 mg/deň). Ak sa po prvých 3–5 dňoch klinický stav a laboratórne parametre významnejšie nezlepšia, indikovaná je kúra intravenóznym imunoglobulínom v dávke 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní.

Vývoj kompartment syndrómov na končatinách s nedostatočnou perfúziou v akútnej fáze rhabdomyolýzy vyžaduje chirurgické riešenie – fasciotómiu (Cervellin et al., 2010; Chatzizisis et al., 2008; Khan, 2009).

Prevencia rhabdomyolýzy

Identifikácia spúšťajúcich faktorov (svalová záťaž, hladovanie, strava, užívanie liekov, interkurentné infekcie) a predisponujúcich stavov (vrodené metabolické myopatie, dystrofinopatie, myopatie s vnímavosťou k vzniku MH, hypotyreóza, iná komorbidita) je dôležitá z hľadiska prevencie rhabdomyolýz. Pri metabolických myopatiách na podklade enzymatických deficitov je doporučované vyhýbať sa intenzívnej a prolongovanej záťaži (DiMauro et al., 2007; Laforet a Vianey-Saban, 2010; Warren et al., 2002).

U pacientov s metabolickými myopatiami sa doporučujú špecifické diéty s doplnkovou výživou (DiMauro et al., 2007; Huerta-Alardin et al., 2005; Warren et al., 2002). Pri poruchách β -oxidácie mastných kyselín sa doporučuje prísun strednoretazových triglyceridov a obmedzenie príjmu dlhoreťaz-

ových mastných kyselín. Pacientom s deficitom myoadenylátdeaminázy a deficitom karnitínu sa doporučujú ribóza, riboflavin a karnitín.

Prognóza pacientov s rhabdomyolýzou závisí od jej etiológie a od pridruženej komorbidity. Z dostupných retrospektívnych štúdií, kazuistických zdení, aj skúseností nášho pracoviska vyplýva, že včas a dostatočne energicky liečená rhabdomyolýza má priaznivú prognózu.

Záver

Rhabdomyolýza je potenciálne život ohrožujúci stav (syndróm), ktorý môže spôsobiť široké spektrum rôznych získaných a dedičných porúch. Pre neurológa sú diagnostickou a terapeutickou výzvou rhabdomyolýzy, ktoré vznikajú na podklade primárnych alebo sekundárnych myogénnych ochorení. Patria sem hereditárne myopatie (dedičné metabolické myopatie, asociácia rhabdomyolýzy s dystrofinopatiou a myopatie s vnímavosťou ku vzniku MH), familiárna idiopatická rhabdomyolýza s autozomálne recesívnou dedičnosťou, sporadická idiopatická recidivujúca rhabdomyolýza a akútne formy autoimunitných myozitíd. Klasickými príznakmi rhabdomyolýzy sú myalgie, svalová slabosť a moč farby tmavého čaju. Z laboratórnych parametrov je najsignifikantnejším nálezom zvýšená hladina CK v sére. Prítomnosť hyperkaliémie, ARZ a DIC predstavujú závažné život ohrožujúce komplikácie. Liečba akútnej fázy rhabdomyolýzy je zameraná na zvládnutie renálnych a metabolických dôsledkov myoglobínúrie, vyžaduje včasnú intenzívnu hydratáciu a komplexnú intenzivistickú liečbu. Po zvládnutí metabolických komplikácií je nutné u všetkých pacientov pátrať po spúšťajúcich faktoroch a predisponujúcich stavoch rhabdomyolýzy.

Literatúra

1. Agrawal S, Agrawal V, Taneja A. Hypokalemia causing rhabdomyolysis resulting in life-threatening hyperkalemia. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 289–291.
2. Barahona MJ, Mauri A, Sucunza N, Paredes R, Wäagner AM. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. *Endocr J* 2002; 49: 621–623.
3. Bednařík J. Rhabdomyolýzy. V: J. Bednařík, a kol. *Nemoci kosterního svalstva*. Praha: Triton 2001: 312–321.
4. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 749–756.
5. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Int Med* 2008; 19: 568–574.
6. Chowta MN, Chowta NK. Hypothyroidism-associated rhabdomyolysis. *Indian J Med Sci* 2008; 62: 496–497.
7. Coco TJ, Klasner AE. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 206–210.
8. Di Mauro S, Akman O, Hays AP. Disorders of carbohydrate metabolism. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 86 (3rd series). Myopathies. Eds. Mastaglia FL, Hilton-Jones D. Amsterdam, Elsevier 2007: 167–182.

9. Dowling JJ, Lillis S, Amburgey K, Haiayn Z, Al-Sarraj S, Buk AJA, Wraige E, Choe G, Abbs S, Leber S, Lachlan K, Baralle D, Taylor A, Sewry C, Muntioni F, Jungbluth H. King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromusc Dis* 2011; 21: 420–427.
10. Erdogan H, Yilmaz A, Kal O, Erdogan A, Arslan H. Rhabdomyolysis-induced acute renal failure associated with legionnaires' disease. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 345–346.
11. Gurnaney H, Brown A, Litman R. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009; 109: 1043–1048.
12. Halsall PJ, Robinson RL. Malignant hyperthermia and associated conditions. In: *Handbook Clin Neurol*, Vol. 86 (3rd series). Myopathies. Eds. Mastaglia FL, Hilton-Jones D. Malignant hyperthermia and associated conditions. Amsterdam, Elsevier 2007: 107–124.
13. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care* 2005; 9: 158–169.
14. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of literature. *Nether J Med* 2009; 67: 272–283.
15. Kim HW, Choi JR, Jang SJ, Chang YS, Bank BK, Park CW. Recurrent rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure in a patient with polymyositis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2255–2258.
16. Laforet P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromusc Disord* 2010; 20: 693–700.
17. Lyoo CH, Lee MS. Rhabdomyolysis induced by severe levodopa induced dyskinesia in a patient with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258: 1893–1894.
18. Marot A, Morelle J, Chouinard VA, Jadoul M, Lambert M, Demoulin N. Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2011; 66: 134–136.
19. Shanmugan S, Seetharam M. Viral rhabdomyolysis. *South Med J* 2008; 101: 1271–1272.
20. Sosková M, Špalek P, Durdíková M. Akútna hypokaliemická myopatia. *Neurol pre prax* 2011; 12(S2): 60.
21. Špalek P. Akútna fulminantná dermatomyozitída so sekundárnou rhabdomyolýzou a myoglobínúriou. *Via practica* 2010; 7(S4): 22–23.
22. Špalek P, Žilinek V, Hergottová A, Yaghi A. Rhabdomyolýza – etiopatogenéza, diagnostika a liečba. *Neurol pre prax* 2011; 12(S2): 58–59.
23. Špalek P. Svalové krče – patogenéza, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2011a; 6: 61–67.
24. Špalek P. Intravenózne imunoglobulín v liečbe dermatomyozitídy. V: *Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe*. Ed. P. Pružinec, a kol. Bonus Bratislava 2011: 63–66.
25. Tunteeratum A, Witoonpanich R, Phudhichareonrat S, Eu-ahsunthornwattana J, Pingsuthiwong S, Srichan K, Sura T. Congestive heart failure with rhabdomyolysis in a manifesting female carrier of Duchenne muscular dystrophy with duplication of dystrophin gene. *J Clin Neuromusc Dis* 2009; 11: 49–53.
26. Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve* 2002; 25: 332–347.

Článek doručen redakci: 10. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2012

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz

