

## Rabdomyolýza – etiológia, patogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba

Peter Špalek

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

Rabdomyolýza (lýza vlákien priečne pruhovaného svalstva) je potenciálne letálny syndróm so širokým spektrom klinických prejavov a biochemických nálezov. Rabdomyolýzu spôsobuje heterogénne spektrum vrodených a získaných porúch, ktoré postihujú svalové membrány, membrány iónových kanálov a energetický prísun do svalov. Dochádza k rozpadu priečne pruhovaného svalstva, ktorý je charakterizovaný prienikom intracelulárneho obsahu svalových vlákien do cirkulácie a extracelulárnej tekutiny. Spoločným koncovým patofyziologickým mechanizmom všetkých príčin rabdomyolýzy 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 rabdomyolýzou. Svalová slabosť, myalgie, pigmentúria (moč farby tmavého čaju) sú hlavné klinické prejavy rabdomyolýzy. Elevácia kreatínkinázy v sére je najcitlivejším laboratórnym nálezom. V ťažkých prípadoch je rabdomyolýza sprevádzaná myoglobínúriou, ktorá vyúsťuje do akútnej renálnej insuficiencie so život ohrozujúcim metabolickým rozvratom. Fulminantná rabdomyolýza spôsobuje ťažké metabolické poruchy a postihnutia iných orgánov. Najzávažnejšími komplikáciami rabdomyolýzy sú akútne renálne zlyhanie, kompartmentové syndrómy a kardiálna zástava. Prevencia život ohrozujúcich komplikácií rabdomyolýzy závisí predovšetkým od včasného určenia správnej diagnózy a adekvátnej terapie. Manažment pacientov v akútnej fáze rabdomyolýzy sa týka renálnych a metabolických následkov myoglobínúrie a vyžaduje včasnú a energickú hydratáciu. Po zvládnutí metabolických dôsledkov treba pátrať po spúšťajúcich faktoroch a predisponujúcich stavoch, ktoré spôsobujú rabdomyolýzu. Svalové vlákna majú dobrú regeneračnú schopnosť, preto prognóza včas a adekvátne liečenej rabdomyolýzy býva priaznivá.

**Kľúčové slová:** rabdomyolýza, hereditárne príčiny, získané príčiny, kreatínkináza, myoglobínúria, akútne renálne zlyhanie, klinické prejavy, diagnostika, liečba

### *Rhabdomyolysis - etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment*

Rhabdomyolysis (lysis of skeletal muscle cells) is a potentially lethal syndrome with broad spectrum of clinical and biochemical findings. 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, pigmenturia (dark, tea-colored urine) are the main clinical manifestations. Elevated activity of serum creatin kinase is the most sensitive laboratory finding. Fulminant rhabdomyolysis may be associated with severe metabolic disturbances and involvement of other organ systems. Cardiac arrest, compartment syndrome, and acute renal failure are the major complications. The prevention of life-threatening complications of rhabdomyolysis strongly depends on early diagnosis and adequate therapy. 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. Since the repair mechanism of striated muscle functions very well, the prognosis of appropriately treated rhabdomyolysis is excellent.

**Key words:** rhabdomyolysis - inherited causes - acquired causes - creatine kinase - myoglobinuria - acute renal failure - clinical presentation - diagnosis - management

Neurológia 2017; 12 (1): 5-10

### ÚVOD

Rabdomyolýza predstavuje syndróm deštrukcie, dezinTEGRÁCIE priečne pruhovaného svalstva rôznej etiológie. Rozpad a nekróza svalstva pri rabdomyolýze spôsobuje prienik intracelulárnych svalových substancií do cirkulácie a extracelu-

lárnej tekutiny. Klinický obraz rabdomyolýzy sa môže prejavovať variabilne 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 a a diseminovanou intra-

vaskulárnou koaguláciou. Hlavnými klinickými prejavmi rabdomyolýzy sú svalová slabosť, myalgie a moč farby tmavého čaju. Rabdomyolýza je bežne združená s myoglobínúriou, ktorá v ťažkých prípadoch vyúsťuje do akútnej renálnej insuficencie so život ohrozujúcim metabolickým rozvratom. Myoglobínúria sa niekedy používa ako synonymum rabdomyolýzy, hoci predstavuje dôsledok rabdomyolýzy. Rabdomyolýzy svojou etiopatogenezou, klinickou manifestáciou, komplikáciami, diagnostickým a terapeutickým manažmetom predstavujú závažnú a zložitú interdisplinárnu problematiku, pred ktorou má medicínska komunita veľký rešpekt. Cieľom článku je poukázať na hereditárne a získané príčiny rabdomyolýzy, na jej relatívne uniformnú patogenézu, na klinické prejavy a laboratórne nálezy, možnosti diagnostiky a na základné princípy terapeutického manažmentu rabdomyolýzy. Pre prognózu pacientov s rabdomyolýzou sú rozhodujúce včasné určenie etiologickej diagnózy a adekvátna liečba.

## ETIOLÓGIA RABDOMYOLÝZY

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

Z etiopatogenetického hľadiska možno rabdomyolýzy rozdeľovať do 2 skupín<sup>(1,2,3,4,5,6,7,8)</sup>.

- rabdomyolýzy vznikajúce na podklade primárnych alebo sekundárnych myopatií,
- získané rabdomyolýzy.

### Rabdomyolýzy vznikajúce na podklade primárnych alebo sekundárnych myopatií

Pre neurológa sú v klinickej praxi veľkou, hoci zriedkavou výzvou rabdomyolýzy, ktoré vznikajú na podklade primárnych alebo sekundárnych myogénnych ochorení, resp. porúch. Rabdomyolýzy vznikajúce na podklade myogénnych lézií sa podľa etiopatogenézy delia do 3 skupín - pozri **tabuľku 1**<sup>(1,2,3,7,8,9,10,11,12,13)</sup>.

**Prvú** skupinu tvoria hereditárne myopatie, ku ktorým patria geneticky podmienené metabolické myopatie, rôzne dystrofinopatie a myopatie s vnímavosťou ku vzniku malígnej hypertermie.

**Druhú** skupinu tvoria idiopatické recidivujúce rabdomyolýzy – familiárna idiopatická rabdomyolýza s autozomálne

#### Tabuľka 1. Rabdomyolýza - 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 rabdomyolýzy s dystrofinopatiami

Myopatie s vnímavosťou ku vzniku malígnej hypertermie

##### B. IDIOPATICKÉ RABDOMYOLÝZY

- familiárna recidivujúca rabdomyolýza s autozomálne recesívnou hereditou
- sporadická idiopatická recidivujúca rabdomyolýza

##### C. ZÁPALOVÉ MYOPATIE

- autoimunitné myozitídy
- vírusové a bakteriálne myozitídy

recesívnou dedičnosťou a sporadická idiopatická recidivujúca rabdomyolýza.

**Do tretej** skupiny patria autoimunitné a infekčné zápalové myopatie. Akútne formy autoimunitných myozitíd (polymyozitída, dermatomyozitída, autoimunitná nekrotizujúca myopatia, vaskulitída) môžu spôsobovať závažné sekundárne rabdomyolýzy s vitálnym ohrozením pacientov. Spektrum bakteriálnych a vírusových agens schopných vyvolať rabdomyolýzu je značne široké, ale v klinickej praxi spôsobujú rabdomyolýzu vzácné.

### Získané rabdomyolýzy

Predstavujú najčastejšie formy rabdomyolýzy, ich príčiny sú uvedené v **tabuľke 2**. V dospelom veku bývajú pri vzniku rabdomyolýzy relatívne často priamymi alebo spoluuplatňujúcimi sa faktormi toxíny (alkohol, amfetamíny, kokaín, atď.) a farmaká (statíny, benzodiazepíny, barbituráty, anticholinergiká, atď.)<sup>(1,2,3,7,14)</sup>. Pri vzniku rabdomyolýzy sa spoluuplatňujú mechanizmus pôsobenia toxínov a farmák, genetická vnímavosť, komorbidita a súčasné používanie iných liekov<sup>(14,15,16)</sup>.

Toxínmi alebo farmakami indukované rabdomyolýzy treba odlišiť od prípadov, pri ktorých toxíny alebo farmaká viedli k prolongovanej kóme a imobilite s pretrvávajúcou kompresiou svalov, ich ischémiou a nekrozou<sup>(1,2,5,7)</sup>. Týmto mechanizmom môže vzniknúť rabdomyolýza, napr. pri prolongovanej imobilite pri Parkinsonovej chorobe.

Trauma a kompresia svalov, obzvlášť *crush* syndróm, spôsobujú rabdomyolýzu najmä mechanickou deštrukciou svalového tkaniva a predstavujú najčastejšiu morbiditu a mortalitu prírodných katastrof<sup>(1,2,6,7,8)</sup>.

#### Tabuľka 2. Získané rabdomyolýzy

##### Excesívna svalová aktivita (energetické vyčerpanie svalů)

„pochodová myoglobínúria“, status epilepticus, delírium, tetanus, dystónia, prolongovaný myoklonus, chorea, neuromyotónia

##### Trauma 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, hypotyroidizmus, renálna tubulárna acidóza, hypotyreóza

##### Toxíny a farmaká

návykové substancie - alkohol, toluén, heroín, kokain, amfetamíny, LSD, opiáty; benzodiazepíny, barbituráty; statíny, fibráty, anticholinergiká, succinylcholin, chinín, neuroleptiká; niekoré hadie a hmyzie toxíny

*Sérotoninergný syndróm* - extáza, amfetamíny, lítium, inhibitory MAO, inhibitory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, tryptofán, venlafaxín

*Malígn neuroleptický syndróm* - 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* - Borrelia burgdorferi, streptokoky, stafylokoky, legionella, Haemophilus influenzae, E. coli, Salmonella typhi

##### Autoimunitné svalové ochorenia

polymyozitída, dermatomyozitída, vaskulitída, paraneoplastická nekrotizujúca myopatia

Získané rabdomyolýzy môžu spôsobovať aj metabolické príčiny (hypokaliémia, hyperosmolárne stavy, diabetická ketoacidóza, atď.) a ischemia svalov (arteriálna oklúzia, kompartmentový syndróm, diseminovaná intravaskulárna koagulácia). Teplotné extrémny môžu vyvolať závažné svalové poškodenia. Kritickou hranicou tzv. termálneho maxima pre ľudské telo je teplota 42°C. Pri tejto, a najmä pri vyšších teplotách dochádza k celulárnej deštrukcii. Príčinami excesívneho zvýšenia teploty sú úpal, malígna hypertermia a neuroleptický malígny syndróm<sup>(5,9,17)</sup>.

## PATOGENÉZA RABDOMYOLÝZY

Pri všetkých príčinách rabdomyolýzy 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 rabdomyolýzy je nekontrolovaný vzostup voľného intracelulárneho kalcia<sup>(4,7,8,9,11,17)</sup>. Vzostup intracelulárneho kalcia vedie k aktivácii kalcium-dependentných proteáz, ktoré spôsobujú deštrukciu myofibril, cytoskeletálnych a membránových proteínov. Dochádza aj k lyzozomálnej aktivácii s digesciou obsahu svalových vlákien. Dezintegrácia svalových buniek vedie k uvoľňovaniu intracelulárneho obsahu vrátane CK, myoglobínu, kreatinínu, urey, kália a ďalších svalových enzýmov – aminotransferáz, aldolázy a laktátdehydrogenázy.

Hypokaliémia zvyšuje riziko vzniku rabdomyolýzy<sup>(7,17,18,19)</sup>. Pri hypokaliémii, 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 jedinici s chronickou hypokaliémiou majú pri výraznej svalovej záťaži značné riziko vzniku rabdomyolýzy. Vysoké riziko vývoja rabdomyolýzy pri veľkej fyzickej záťaži majú športovci, ktorí nadužívajú diuretiká<sup>(8)</sup>.

V patogeneze rabdomyolýzy 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 ku vzniku rabdomyolýzy<sup>(1,2,5,7,8,15,17)</sup>.

Pri vzniku rabdomyolýzy sa môžu spoluuplatňovať viaceré provokačné a rizikové faktory. Patria sem veľká fyzická záťaž, interkurentné infekcie, hladovanie, dehydratácia, komorbidity, užívanie liekov<sup>(1,2,7,8,17)</sup>.

Bez ohľadu na etiológiu, ťažká rabdomyolýza spúšťa patologickú kaskádu, ktorá napokon vedie k akútnemu renálnemu zlyhaniu<sup>(1,2,6,7,9,17)</sup>. Základnými metabolickými komplikáciami rabdomyolýzy sú akútna tubulárna nekróza, hyperkaliémia, hypokaliémia (v neskorších štádiách hyperkaliémia s tkanivovými kalcifikátmi), hypofosfatémia a diseminovaná intravaskulárna koagulácia. Metabolické dôsledky ťažkej rabdomyolýzy bývajú bez dialýzy fatálne.

## KLINICKÝ OBRAZ RABDOMYOLÝZY

Klinická manifestácia rabdomyolýzy je veľmi variabilná, závisí od rozsahu a intenzity poškodenia svalstva. Klinický obraz rabdomyolýzy sa môže prejavovať od asymptomatických stavov so zvýšenou sérovou hladinou CK až po život ohrozujúce stavy spojené s extrémnym zvýšením CK, myoglobínu, dys-

balanciou iónov, akútnym renálnym zlyhaním a diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou. Rabdomyolýza podmienená akútnou nekrozou svalstva sa klinicky prejavuje svalovou slabosťou, myalgiami a palpačnou bolestivosťou svalov<sup>(1,2,5,7,8,17)</sup>. Klasickou manifestáciou rabdomyolýzy je moč „farby tmavého čaju“<sup>(1,2,7,17)</sup>. Pri ťažkých formách rabdomyolýzy 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 o rabdomyolýze svedčí palpačný nález indurácie končatinového svalstva<sup>(9)</sup>. Rabdomyolýza sa môže prejavovať aj celkovými príznakmi – horúčka, tachykardia, nauzea a vracanie. Rabdomyolýza môže spôsobovať celý rad komplikácií, ku ktorým patria hypovolémia, kompartmentové syndrómy na končatinách, arytmie, hepatálna dysfunkcia, akútne renálne zlyhanie a diseminovaná intravaskulárna koagulopatia<sup>(1,2,5,6,7,8,17)</sup>.

## LABORATÓRNE NÁLEZY PRI RABDOMYOLÝZE

*Najcitlivejším laboratórnym indikátorom svalového poškodenia je výška sérovej hladiny CK.* Zvýšenie CK 5-násobne nad hornú hranicu normy svedčí už o signifikantnom svalovom poškodení<sup>(2,8,9,20)</sup>. Viaceré stavy rabdomyolýzy môžu byť subklinické a detekovateľné len na základe zvýšenej hladiny CK<sup>(1,17,20)</sup>.

Myoglobín má nižšiu molekulovú váhu (17 500) ako CK (60 000), preto vzostup myoglobínu v sére predchádza vzostupu 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<sup>(9)</sup>.

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, trombocytopénia a diseminovaná intravaskulárna koagulopatia. Pri ťažkých formách rabdomyolýzy sú klinický obraz a laboratórne nálezy spoluurčované rozvojom akútnej renálnej insuficiencie a rozvojom metabolického rozvratu.

## DIAGNOSTIKA RABDOMYOLÝZY

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

Relatívne častou endokrinnou poruchou je hypothyreóza, ktorá sa môže klinicky manifestovať oligosymptomaticky myopatiou a vzácne rabdomyolýzou<sup>(21,22,23)</sup>. Prejavom hypothyreózy môže byť aj hypercholesterolémia. Ak v tomto prípade ostáva hypofunkcia štítnej žľazy nediagnostikovaná a pacientom sa ordinujú statíny alebo fibráty, hrozí vznik kombinovanej hypothyreogénnej a statínovej myopatie, v najťažšom prípade až rabdomyolýzy<sup>(20,23)</sup>.

*Etiologická diagnostika rabdomyolýz* pri hereditárnych myopatiách, idiopatických recidivujúcich rabdomyolýzách, zápalových autoimunitných a infekčných myozitidách predstavuje zložitú problematiku. K určeniu správnej diagnózy môže

**Tabuľka 3. Rabdomyolýzy – diagnostika****A. VŠEOBECNÉ DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIA RABDOMYOLÝZY***Klinické kritériá*

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

*Laboratórne kritériá*

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

**B. ŠPECIFICKÁ DIAGNOSTIKA ETIOLOGICKÝCH FORIEM RABDOMYOLÝZY***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*

prispieť svalová biopsia, enzymologické a metabolické vyšetrenia, DNA diagnostika.

*Dedičné metabolické myopatie*

Obvykle sa prejavujú opakovanými epizódami rabdomyolýzy (myoglobínúrie), ktoré sú hlavným príznakom narušeného svalového metabolizmu. Manifestujú sa často už v detskom veku. Najčastejšie identifikovateľné enzymopatie, ktoré spôsobujú rabdomyolýzy sú<sup>(1,3,6,7,17,24, 25)</sup>:

- deficit svalovej fosforylázy (McArdleho choroba),
- deficit svalovej fosfofruktázy (Taruiho choroba),
- deficit karnitín-palmityl-transferázy,
- deficit karnitínu,
- deficit myoadenylát deaminázy.

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

**Tabuľka 4. Dystrofinopatie - klinická klasifikácia**

Forma	Vek pri vzniku	Klinická manifestácia
Duchennova svalová dystrofia	3 - 5 rokov	kačacia chôdza, časté pády, pseudohypertrofia lýtok, bolesti v lýtkach. 30-50 % postihnutie intelektových funkcií
Beckerova svalová dystrofia	8 - 50+ rokov	slabosť proximálneho svalstva, DK postihnuté > ako HK; slabosť a atrofia m. quadriceps
Dilatačná kardiomyopatia viazaná na X chromozóm	adolescencia/20 rokov	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; obidve

*Asociácia rabdomyolýzy s dystrofinopatiami*

Dystrofinopatie predstavujú široké spektrum svalových ochorení<sup>(1,3,7,17,26,27)</sup>. 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<sup>(20)</sup>. Fenotypické prejavy klinickej manifestácie dystrofinopatií sú v **tabuľke 4**. Pre všetky formy dystrofinopatií je charakteristický sklon ku vzniku rabdomyolýzy<sup>(26,27)</sup>. Na diagnózu niektorej z dystrofinopatií možno myslieť na základe klinického obrazu a výsledkov laboratórných vyšetrení. Definitívne ju potvrdí imunohistochemické vyšetrenie zamerané na dystrofin a DNA diagnostika.

*Myopatie s vnímavosťou ku vzniku malígnej hypertermii*

Malígna hypertermia je vzácne farmakogenetické ochorenie priečne pruhovaného svalstva, pri ktorom volatilné anestetiká a depolarizujúce anestetiká, najmä sukcinylcholíni, spôsobujú výrazný vzostup voľného intracelulárneho kalcia jeho uvoľňovaním zo sarkoplazmatického retikula<sup>(9,28)</sup>. Hlavná príčina ochorenia je porucha na úrovni ryanodinového receptora (RYR1) v membráne sarkoplazmatického retikula, ktorá spôsobuje zvýšené uvoľňovanie kalcia a súčasne aj poruchu jeho spätného vychytávania<sup>(28,29,30)</sup>. V asociácii s malígnou hypertermiou bolo identifikovaných vyše 200 mutácií génu RYR1.

Prítomnosť gémovej mutácie pre RYR1 bola zistená aj pri *kongenitálnej myopatii typu „central core disease“*<sup>(1,17,28)</sup>. Central core disease je alelickým variantom malígnej hypertermie, obe sú spôsobené mutáciou v RYR1. *King-Denboroughov syndróm*, ktorý je klinicky charakterizovaný triádou – dysmorfický habitus, myopatia a vnímavosť k malígnej hypertermii, má tiež prítomnú génovú mutáciu RYR1<sup>(1,17,28,29)</sup>.

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 periodickou paralýzou*<sup>(1,17,28)</sup>.

Zvýšená citlivosť k malígnej hypertermii u niektorých ďalších svalových ochorení je diskutabilná (dystrofinopatie, myotonicke dystrofie, myotónie). Podľa novších štúdií a literárnych informácií sa u týchto ochorení nezistila zvýšená vnímavosť k malígnej hypertermii<sup>(26,28)</sup>. Všetky formy dystrofinopatií však majú charakteristický sklon ku vzniku rabdomyolýzy<sup>(26,27)</sup>.

Vzhľadom na fakt, že rabdomyolýza je len jedným z klinických prejavov manifestácie malígnej hypertermie, stručne sa o nej zmieňujeme. Klinickými prejavmi malígnej hypertermie sú hypermetabolizmus (najmä nadprodukcia CO<sub>2</sub>, laktátu a tepla), svalová rigidita a rabdomyolýza<sup>(28)</sup>. Tento stav bez včasnej a intenzívnej liečby

vedie k myoglobínúrii, renálnemu zlyhaniu, metabolickej acidóze, DIC a končí letálne. V kauzálnej liečbe malígnej hypertermie sa používa Dantrolen, ktorý blokuje uvoľňovanie kalcia zo sarkoplazmatického retikula, a tým znižuje intracelulárnu hladinu kalcia<sup>(7,28)</sup>. Pre prognózu pacientov je rovnako významná aj energická intenzivistická a symptomatická liečba.

Presné stanovenie diagnózy pri suspekcií na malígnu hypertermiu je možné prostredníctvom in vitro kontrakčného testu (kofeín-halotanového) na vzorke svalového tkaniva získaného biopsiou<sup>(28)</sup>. V ČR sa test realizuje v Národnom centre pro diagnostiku malígnej hypertermie, Anestesiologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno.

#### Idiopatické recidivujúce rabdomyolýzy

Asi 40–50 % pacientov s recidivujúcou rabdomyolýzou nemá identifikovateľnú žiadnu príčinu. Idiopatické recidivujúce rabdomyolýzy sa obvykle manifestujú v detskom veku a vyskytujú sa vo dvoch formách<sup>(1,2,3,7,17)</sup>:

- Familiárna recidivujúca rabdomyolýza s autozómovo recesívnou dedičnosťou.

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

- Sporadická idiopatická recidivujúca rabdomyolýza.

Podľa vyvolávajúcich príčin sa rozdeľuje do 3 skupín:

- a. Indukovaná námahou – najčastejšia forma. Mužské pohlavie je častejšie postihnuté ako ženské. Ataky rabdomyolýzy bývajú mierne.
- b. Indukovaná interkurentnými infekciami. Postihuje rovnako obe pohlavia, manifestuje sa v detskom veku. Ataky bývajú ťažké, komplikované renálnym zlyháváním.
- c. Indukované hladom. Pravdepodobne sa vyskytuje u pacientov s neidentifikovateľnými poruchami lipidového metabolizmu.

#### Autoimunitné a infekčné myozitídy

Agresívny autoimunitný proces pri akútnej, resp. fulminantných formách polymyozitídy a dermatomyozitídy, výnimočne aj pri vaskulitídach a paraneoplastickej nekrotizujúcej myopatii, spôsobuje rozsiahle poškodenia končatinového a trupového svalstva, ktoré vyúsťujú do ťažkej

#### Tabuľka 5. Manažment akútnej fázy rabdomyolýzy

<b>Základné princípy manažmentu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• energická intravenózna rehydratácia</li> <li>• monitorovanie hladiny CK a elektrolytov</li> <li>• monitorovanie príjmu a výdaja tekutín</li> <li>• monitorovanie vitálnych funkcií</li> <li>• sledovanie vývoja kompartment syndrómov na končatinách</li> </ul>
<b>Liečba reverzibilných príčin svalového poškodenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• korekcia dysbalancie elektrolytov a metabolických abnormalít</li> <li>• eliminácia toxínov a farmák, detoxikácia</li> <li>• liečba hypertermie</li> </ul>
<b>Manažment a prevencia komplikácií</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperkaliémia môže byť fatálna – musí byť energicky korigovaná</li> <li>• kompartment syndróm – fasciotómia</li> <li>• hypokalcémia, hyperurikémia a hyperfosfatémia – majú vzácne klinický význam, zriedkavo vyžadujú liečbu</li> <li>• dialýza je indikovaná – stúpajúca/zvýšená hladina K<sup>+</sup>, perzistentná acidóza, oligurické renálne zlyhanie</li> </ul>
<b>Imunoterapia (kortikoidy, imunosupresívne prípravky, IVIg)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akútne formy polymyozitídy, dermatomyozitídy, vaskulitíd</li> </ul>

sekundárnej rabdomyolýzy, myoglobínúrie, akútneho renálneho zlyhania a metabolického rozvratu<sup>(11,12)</sup>. Prognóza quo ad vitam závisí od včasného určenia správnej diagnózy a voľby optimálneho terapeutického postupu<sup>(12,31)</sup>. Vírusové a bakteriálne zápaly svalstva spôsobujú rabdomyolýzy veľmi vzácne a klinické príznaky mávajú variabilnú intenzitu<sup>(10,13)</sup>.

## LIEČBA RABDOMYOLÝZY

Manažment v akútnej fáze rabdomyolýzy, bez ohľadu na jej etiológiu, je zameraný na zvládnutie renálnych a metabolických dôsledkov rabdomyolýzy a patrí do odbornej kompetencie lekárov intenzívnej medicíny a anestéziológie. Dialýza je indikovaná ako život zachraňujúca procedúra pri stúpaní alebo vysokej hladine kália, acidóze alebo oligurickým renálnom zlyháváním. Základné zásady manažmentu rabdomyolýzy sú v **tabuľke 5**.

Najvýznamnejšími aspektmi manažmentu akútnej fáze rabdomyolýzy sú<sup>(1,3,5,6,17)</sup>:

- promptná a intenzívna intravenózna rehydratácia,
- eliminácia vyvolávajúcich faktorov,
- prevencia komplikácií rabdomyolýzy.

V akútnej fáze možno patogenetickou liečbou významne ovplyvniť len sekundárnu rabdomyolýzu pri ťažkých akútnej formách polymyozitídy a dermatomyozitídy<sup>(11,12)</sup>. Pri včasnom určení správnej primárnej diagnózy a ordinácii optimálnej imunoterapie je prognóza pacientov priaznivá<sup>(2,12)</sup>. Okamžite je indikovaná liečba i.v. bolusmi metylprednizolónu (1g/deň) počas 3–5 dní a kombinovaná perorálna imunosupresívna liečba (prednizón 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 immunoglobulínom v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní<sup>(12,31)</sup>.

Vývoj kompartmentových syndrómov na končatinách s nedostatočnou perfúziou v akútnej fáze rabdomyolýzy vyžaduje chirurgické riešenie – fasciotómiu<sup>(6,9,11,17)</sup>.

## PREVENCIA RABDOMYOLÝZY

Identifikácia spúšťajúcich faktorov (svalová záťaž, hladovanie, strava, užívanie liekov, interkurentné infekcie) a predisponujúcich stavov (vrodené metabolické myopatie, dystrofinopatie, myopatie s vnímavosťou ku vzniku MH, hypotyreóza, iná komorbidity) je dôležitá z hľadiska prevencie rabdomyolýz – **tabuľka 6**. Pri metabolických myopatiách na podklade enzymatických deficitov odporúča sa vyhýbať intenzívnej a prolongovanej záťaži<sup>(1,17,24,25)</sup>.

U pacientov s metabolickými myopatiami sa odporúčajú špecifické diéty s doplnkovou výživou<sup>(1,8,17,24,25)</sup>. Pri poruchách β-oxidácie mastných kyselín sa odporúča prísun strednortážcových triglyceridov a obmedzenie príjmu dlhoreťazcových mastných kyselín. Pacientom s deficitom myoadenylátdeaminázy a deficitom karnitínu sa odporúča ribóza, riboflavin a karnitín.

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

**Tabuľka 6. Prevencia rabdomyolýzy**

Identifikácia predisponujúcich stavov
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dedičné metabolické myopatie</li> <li>• dystrofinopatie</li> <li>• myopatie s vnímavosťou ku vzniku malígnej hypertermii</li> <li>• idiopatické recidivujúce rabdomyolýzy</li> <li>• autoimunitné a infekčné myozitídy</li> <li>• hypotyreóza, iná komorbidity</li> </ul>
Identifikácia spúšťajúcich faktorov
<ul style="list-style-type: none"> <li>• svalová záťaž</li> <li>• interkurentné infekcie</li> <li>• hladovanie, strava</li> <li>• užívanie liekov, návykových substancií</li> </ul>

## ZÁVER

Rabdomyolýza je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý môže spôsobiť široké spektrum rôznych získaných a dedičných porúch. Pre neurológa sú diagnostickou a terapeutickou výzvou rabdomyolýzy, ktoré vznikajú na podklade primárnych alebo sekundárnych myogénnych ochorení. Patria sem hereditárne myopatie (dedičné metabolické myopatie, asociácia rabdomyolýzy s dystrofinopatiami a myopatie s vnímavosťou ku vzniku malígnej hypertermii), familiárna idiopatická rabdomyolýza s autozomálne recesívnou dedičnosťou, sporadická

idiopatická recidivujúca rabdomyolýza a hyperakútne „rabdomyolytické“ formy autoimunitných myozitíd. Klasickými príznakmi rabdomyolýzy sú myalgie, svalová slabosť a moč farby tmavého čaju. Z laboratórnych parametrov je najsignifikantnejším nálezom zvýšená hladina CK v sére. Prítomnosť hyperkaliémie, akútneho renálneho zlyhania a diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie predstavujú závažné život ohrozujúce komplikácie. Liečba akútnej fázy rabdomyolýzy je zameraná na zvládnutie renálnych a metabolických dôsledkov myoglobinúrie, vyžaduje včasnú intenzívnu hydratáciu a komplexnú intenzivistickú liečbu. Po zvládnutí metabolických komplikácií je nutné u všetkých pacientov pátrať po spúšťajúcich faktoroch a predisponujúcich stavoch rabdomyolýzy. Svalové vlákna majú dobrú regeneračnú schopnosť, preto prognóza včasnej a adekvátne liečenej rabdomyolýzy býva priaznivá.

### Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia  
Neurologická klinika SZU  
Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov  
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

### Literatúra

- Jadhav D, Kaminski HJ. Rhabdomyolysis and Myoglobinuria. In: Neuromuscular Disorders in Clinical Practice. Vol. 2. Eds. Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL. Springer New York, Heidelberg, Dordrecht, London. 2014: 1545-1560.
- Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. Muscle Nerve 2002; 25: 332-347.
- Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Crit Care 2016, 15;20(1):135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5.
- Bednařík J. Rabdomyolýza. V: J. Bednařík a kol. Nemoci kosterního svalstva. Praha; Triton 2001: 312-321.
- Cervellini G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 749-756.
- Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. Eur J Int Med 2008; 19: 568-574.
- Špalek P. Rabdomyolýza. Neurol praxi 2012; 13: 201-206.
- Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. Critical Care 2005; 9: 158-169.
- Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of literature. Nether J Med 2009; 67: 272-283.
- Shanmugan S, Seetharam M. Viral rhabdomyolysis. South Med J 2008; 101: 1271-1272.
- 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.
- Špalek P, Lukáč J, Mečiarová I. Akútna fulminantná dermatomyozitída s respiračnou insuficienciou, rabdomyolýzou, myoglobinúriou a viacočetnými autoimunitnými prejavmi - úspešná liečba dlhodobou kombinovanou imunoterapiou. Neurológia 2015; 10: 79-85.
- Erdogan H, Yilmaz A, Kal O, Edogan A, Arslan H. Rhabdomyolysis-induced acute renal failure associated with legionnaires' disease. Scand J Urol Nephrol 2006; 40: 345-346.
- Coco TJ, Klasner AE. Drug-induced rhabdomyolysis. Curr Opin Pediatr 2004; 16: 206-210.
- Lyoo CH, Lee MS. Rhabdomyolysis induced by severe levodopa induced dyskinesia in a patient with Parkinson's disease. J Neurol 2011; 258: 1893-1894.
- 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.
- Cervellini G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non traumatic traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. Clin Biochem. 2017 Feb 21. pii: S0009-9120(17)30071-1. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.016. [Epub ahead of print]
- Agrawal S, Agrawal V, Taneja A. Hypokalemia causing rhabdomyolysis resulting in life-threatening hyperkalemia. Pediatr Nephrol 2006; 21: 289-291.
- Sosková M, Špalek P. Hypokaliemická myopatia. Česk Slov Neurol N 2015; 78/111 (Suppl): 36-37.
- Špalek P. HyperCKémia - etiológia a diferenciálna diagnostika. Neurológia 2016; 11: 7-12.
- Barahona MJ, Mauri A, Sucunza N, Paredes R, Wägner AM. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. Endocr J 2002; 49: 621-623.
- Chowta MN, Chowta NK. Hypothyroidism-associated rhabdomyolysis. Indian J Med Sci 2008; 62: 496-497.
- Špalek P. Svalové krčče - patogenéza, diagnostika a liečba. Neurológia 2011; 6: 61-67.
- 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.
- Laforet P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. Neuromusc Disord 2010; 20: 693-700.
- Gurnaney H, Brown A, Litman R. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. Anesth Analg 2009; 109: 1043-1048.
- Tunteeratum A, Witoonpanich R, Phudhichareonrat S, Eu-ahsunthornwatana 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.
- 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.
- 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, Muntoni F, Jungbluth H. King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. Neuromusc Dis 2011; 21: 420-427.
- Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H RYR1-related rhabdomyolysis: A common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. Rev Neurol (Paris) 2016 Oct;172(10):546-558.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe dermatomyozitídy. V: Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov - príklady z praxe. Ed. P. Pružinac a kol. Bonus Bratislava 2011: 63-66.