

# Rabdomioliza – przyczyny, obraz kliniczny i postępowanie

## Rhabdomyolysis in clinical practice

Justyna Prygiel, Anna Potulska-Chromik, Anna Kostera-Pruszczyk

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa

DOI:10.20966/chn.2017.53.411

### STRESZCZENIE

Rabdomioliza to ciężki, potencjalnie zagrażający życiu zespół objawów wynikających z ostrego uszkodzenia mięśni. Do klasycznej triady objawów zalicza się ból, osłabienie mięśni oraz brunatne zabarwienie moczu. Zespół ten związany jest z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak ostre uszkodzenie nerek czy zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Oznaczanie stężenia kinazy kreatynowej we krwi stanowi złoty standard w diagnostyce choroby. Ponadto zaleca się również monitorowanie parametrów funkcji nerek. Rabdomioliza powodowana jest przez szereg różnych przyczyn, od częstszych, nabytych, po rzadkie, uwarunkowane genetycznie. Do najczęstszych przyczyn zalicza się uraz, wysiłek fizyczny, ekspozycja na leki czy substancje toksyczne. Rabdomioliza jest rzadkim powikłaniem terapii statynami, nieco częściej występuje w przypadku politerapii z innymi lekami hipolipemizującymi. Wrodzona skłonność do wystąpienia rabdomiolizy opisywana jest w wielu zespołach należących do zróżnicowanej grupy chorób nerwo-mięśniowych i metabolicznych. Do najważniejszych z nich należą hipertermia złośliwa, zaburzenia metabolizmu glikogenu, zaburzenia procesu betaoksydacji kwasów tłuszczowych czy miopatie mitochondrialne. Diagnostyka różnicowa oparta jest na obrazie klinicznym, analizie czynników wywołujących oraz właściwym doborze badań dodatkowych. Nawracające epizody rabdomiolizy, dodatni wywiad rodzinny, cechy przewlekłej miopatii powinny skłaniać do poszukiwania przyczyny wrodzonej. W leczeniu powszechnie stosowane jest intensywne dożylne płynoterapia. Głównymi celami terapii jest usunięcie przyczyny wywołującej uszkodzenie mięśni, prewencja uszkodzenia nerek i leczenie zaburzeń elektrolitowych. W niektórych przypadkach może być wymagane leczenie nerkozastępcze. Ogólna śmiertelność kształtuje się na poziomie 8%.

**Słowa kluczowe:** rabdomioliza, etiologia, diagnostyka, miopatie wrodzone.

### ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a serious, potentially life threatening condition resulting from acute muscle damage. The characteristic clinical features of rhabdomyolysis include myalgia, muscle weakness and dark colored urine. This syndrome is related to a high risk of complication, for example, acute kidney injury or disseminated intravascular coagulation. Serum creatinine kinase concentration is considered the biochemical gold standard for diagnosing rhabdomyolysis. Serial monitoring of renal function should be a standard procedure. Rhabdomyolysis is caused by a number of causes, more often acquired than genetically conditioned. Acquired causes include trauma, physical exercise, medication or toxic exposure. Rhabdomyolysis is a rare complication of statin therapy, it is more common in polytherapy with other lipid-lowering drugs. Inherited predisposition to massive muscle injury can occur with numerous diseases from heterogeneous group of neuromuscular or metabolic disorders. The most important ones include malignant hyperthermia, glycogen metabolism disorders, fatty acid beta-oxidation disorders or mitochondrial myopathies. Differential diagnosis should be based on clinical presentation, analysis of triggering factors and appropriate choice of laboratory tests. Recurrent episodes of rhabdomyolysis, positive family history or features of chronic myopathy should induce the search for an inherited cause. Intensive intravenous fluid infusions are widely used in treatment. The main goals of therapy are to remove the cause of muscle damage, prevention of kidney injury and treatment of electrolyte disturbances. In some cases renal replacement therapy may be required. Total mortality is about 8%.

**Keywords:** rhabdomyolysis, etiology, diagnostic, inherited myopathy.

Rabdomioliza (RM) jest to zespół spowodowany uszkodzeniem i rozpadem komórek mięśni poprzecznie prążkowanych, z następczym uwolnieniem ich toksycznej zawartości do układu krążenia. Najczęściej objawia się bólem i osłabieniem mięśni kończyn, ale w zależności od wielu różnych czynników, obraz kliniczny może wahać się od bezobjawowego wzrostu stężenia kinazy kreatynowej we krwi, do objawów ciężkiego uszkodzenia mięśni, powikłanych takimi stanami zagrożenia życia jak ostre uszkodzenie nerek (AKI) czy zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) [1]. Biorąc pod uwagę heterogenność

choroby, mnogość potencjalnych przyczyn, a także bardzo zróżnicowany przebieg, rabdomioliza jawi się jako duże wyzwanie dla lekarza klinicysty oraz złożony problem interdyscyplinarny.

### EPIDEMIOLOGIA

Dokładna częstość występowania choroby nie jest znana, wynika to choćby z często skąpoobjawowego przebiegu. Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych RM jest przyczyną hospitalizacji około 26 tys. pacjentów rocznie [2]. Należy jednak podejrzewać, że rzeczywista skala wystę-

powania tego zjawiska jest o wiele większa. Do najczęstszych przyczyn wywołujących RM zalicza się urazy, leki i substancje toksyczne, intensywny wysiłek fizyczny.

### PATOFIZJOLOGIA

Choć mięśnie poprzecznie prążkowane stanowią około 40% masy ciała dorosłego człowieka [3], czyli przeciętnie kilkadziesiąt kilogramów, to uszkodzenie tylko 100g jest zdolne do wywołania istotnych objawów klinicznych. Jak już wspomniano, rozpad miocytów i uwolnienie ich zawartości do krwioobiegu, stanowi podstawę patofizjologii tej choroby. Aby do tego doszło, musi zostać przerwana ich błona komórkowa, na przykład w mechanizmie bezpośredniego urazu, albo częściej, w wyniku niedoboru substancji energetycznych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórki [1]. Niezależnie od pierwotnej przyczyny, szlak patofizjologiczny jest podobny [4]: niedobór ATP upośledza funkcję pomp jonowych, prowadząc do zaburzenia równowagi elektrolitowej komórki, w tym do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. Jest to jon głównie przestrzeni zewnątrzkomórkowej, jego koncentracja w cytoplazmie jest około 100 000 razy niższa [5]. Nadmiar wapnia uruchamia kaskadę reakcji, aktywując wewnątrzkomórkowe enzymy proteolityczne (w tym fosfolipazę A2), które uszkodzając błony komórkowe, potęgują dodatkowo napływ kolejnych jonów wapnia z uszkodzonych organelli i z przestrzeni pozakomórkowej. Postępująca dalej dysfunkcja mitochondriów, produkcja reaktywnych form tlenu i stres oksydacyjny prowadzi ostatecznie do śmierci i rozpadu komórki mięśniowej. Uwolnienie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej toksycznej zawartości miocytu skutkuje miejscowymi zaburzeniami mikrokrążenia krwi, obrzękiem i reakcją zapalną, rozszerzając zakres uszkodzenia mięśnia [4]. Substancje te dalej trafiają do krwioobiegu, a oznaczanie ich stężenia w badaniach laboratoryjnych krwi stanowi cenną wskazówkę diagnostyczną i prognostyczną.

### DIAGNOSTYKA

Za złoty standard w rozpoznawaniu RM uznawane jest badanie stężenia kinazy kreatynowej (CK) w surowicy krwi. Nie zostało ustalone jednolite kryterium rozpoznania. W zależności od źródła definicji, o RM możemy mówić, gdy charakterystycznym objawem uszkodzenia mięśni towarzyszy wzrost stężenia CK w osoczu przekraczający 5–10-krotnie górną granicę normy [4, 6]. Stężenie CK zaczyna narastać około 12 h po zadziałaniu bodźca uszkodzającego mięśnie, szczytowy poziom osiągając w 2–3 dobie [3]. Po usunięciu przyczyny wywołującej RM i adekwatnym leczeniu, stężenie kinazy kreatynowej stopniowo spada, zwykle z normalizacją w 5–10 dobie [7]. Monitorowanie tego parametru pozwala na ocenę skuteczności prowadzonej terapii [4]. Utrzymujące się podwyższone CK w dalszej obserwacji świadczy o wciąż aktywnym procesie uszkodzenia mięśniowego i powinno skłaniać do pogłębienia diagnostyki. Może tak się zdarzyć w sytuacji, gdy RM jest pierwszą manifestacją przewlekłej choroby mięśni, a dotychczas nieoznaczany parametr jest nieprawidłowy także w okresach bez ewidentnych objawów. W wyniku

uwolnienia zawartości komórek mięśniowych do krwioobiegu, w badaniach laboratoryjnych krwi często stwierdza się charakterystyczne zaburzenia elektrolitowe: hiperkaliemię, hiperkalcemię, hiperfosfatemię, hiperurykemię.

Może temu towarzyszyć także podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy asparaginanowej (AST). Mioglobina to główne białko magazynujące tlen w komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych. Fizjologicznie występuje w osoczu w niewielkim stężeniu, które cechuje się szybkim wzrostem zaraz po wyzwoleniu bodźca uszkodzającego. Jednak pomiar stężenia mioglobiny nie jest powszechnie stosowany w diagnostyce RM ani wymagany do jej potwierdzenia. Wynika to z krótkiego okresu półtrwania [4]. Do normalizacji w badaniach laboratoryjnych dochodzi zwykle już po 8–24 godzinach, co znacznie obniża czułość tego parametru w rozpoznawaniu RM [4]. Natomiast ocena mioglobiny ma wartość rokowniczą – wg badań retrospektywnych stężenie w osoczu powyżej 15 000 ug/l (co przekracza około 300-krotnie górną granicę normy) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AKI, szczególnie wymagającego leczenia nerkozastępczego [8]. Wynika to z faktu, że nadmiar mioglobiny w krwioobiegu podlega nerkowej filtracji kłębuszkowej i jest wydalany wraz z moczem. W sytuacji RM dochodzi do przepelnienia kanalików nerkowych mioglobina i jej metabolitami, co prowadzi do ujawnienia ich potencjału nefrotoksycznego [4]. Jest to główny mechanizm odpowiadający za rozwój AKI w przebiegu RM [4].

To powikłanie dotyczy 13–50% przypadków [1], co świadczy o konieczności monitorowania funkcji nerek u każdego pacjenta z RM [4]. Seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w osoczu krwi jest rutynowo stosowane. Za względnie nowy biomarker uszkodzenia nerek, także w RM, uznaje się lipokainę związaną z żelatynazą neutrofilu (NGAL) [9]. Pozwala bardzo wcześnie, bo już po 2 godzinach od zadziałania czynnika nefrotoksycznego, z dużą czułością i swoistością wykryć uszkodzenie ich funkcji, podczas gdy dopiero po 24 godzinach można spodziewać się istotnego klinicznie podwyższenia stężenia kreatyniny w surowicy [10].

### PRZYZCZYNY

Tak jak już wspomniano, istnieje bardzo wiele przyczyn RM. W celu ich uporządkowania, można podzielić je na fizyczne, chemiczne, biologiczne oraz wywołane hipoksją [3]. Trzeba mieć na uwadze jednak fakt, że podział ten jest sztuczny, a w większości przypadków wystąpił więcej niż jeden czynnik.

### CZYNNIKI FIZYCZNE

Jedną z najczęstszych przyczyn RM jest uraz [3]. Do bezpośredniego uszkodzenia tkanki mięśniowej może dojść w wyniku wypadku komunikacyjnego, pobicia, przysięgnięcia (określane wtedy nazwą zespołu zmiążdżenia), a także w zespole ciasnoty przedziałów powięziowych. Jest to stan spowodowany przez wzrost ciśnienia tkankowego w zamkniętej anatomicznie przestrzeni, ograniczonej powięzią. Powoduje to zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie (w wyniku niedokrwienia) uszkodzenie znajdujących się wewnątrz

mięśni szkieletowych. Najczęściej dotyczy kończyn dolnych i powstaje m.in. w wyniku urazu, oparzenia czy przejściowego niedokrwienia. Również skrajna zmiana temperatury ciała może uruchomić kaskadę uszkodzenia mięśniowego. Oprócz hipotermii i hipertermii wywołanej przez temperaturę otoczenia warto pamiętać o ryzyku wystąpienia RM w trakcie wysokiej gorączki towarzyszącej infekcji lub w przebiegu złośliwego zespołu neuroleptycznego czy hipertermii złośliwej. W przypadku porażenia prądem elektrycznym dochodzi do uszkodzenia miocytów w dwóch mechanizmach: skurczu tężcowego i urazu bezpośredniego [11].

Hipoksja jest składową mechanizmu patogenetycznego w większości przypadków RM. W przypadku zatrucia tlenkiem węgla jest ona najistotniejszym czynnikiem [3]. Niedotlenienie tkanki mięśniowej z wtórnym jej rozpadem zdarza się także w przebiegu unieruchomienia, np. u pacjentów nieprzytomnych, z niedowładem [3], a także po kilkugodzinnych zabiegach operacyjnych. Opisano szereg przypadków po operacjach bariatrycznych, gdzie częstsze występowanie RM powiązano z wyższym wskaźnikiem BMI pacjenta i dłuższym czasem trwania zabiegu [12].

Na osobną uwagę zasługuje RM wywołana intensywnym wysiłkiem fizycznym. W przeprowadzonych kontrolowanych badaniach wykazano, że po intensywnym wysiłku fizycznym stężenie CK wzrastało w surowicy krwi ponad normę u 88,5% badanych, a u 11,5% przekroczyło 10-krotnie górną granicę normy, co mieści się w przyjętym kryterium rozpoznania rabdomiolizy. Średni poziom CK był wyższy u mężczyzn, u osób rasy czarnej, z dużą masą mięśniową [21]. Jednak wysokie stężenie markera uszkodzenia mięśni szkieletowych nie zawsze koreluje z wystąpieniem objawów, a przebieg zespołu w badanych przypadkach był najczęściej subkliniczny i samoograniczający się, nie niosący za sobą żadnych groźnych powikłań. Wynika z tego wniosek, że różnicowanie pomiędzy fizjologicznym wzrostem CK po wysiłku a RM powinno być rozpatrywane indywidualnie, na podstawie stanu klinicznego. Przypadki RM były opisywane po praktycznie każdym rodzaju aktywności fizycznej, lecz najczęściej powiązane są z długotrwałym marszem, bieganiem (maratony) oraz intensywnym treningiem grupowym, pod presją otoczenia (wojsko, trening pod okiem trenera). Wystąpienie RM w konkretnym przypadku jest trudne do przewidzenia i zależy od szeregu czynników, takich jak warunki atmosferyczne otoczenia, rodzaj wysiłku, wcześniejsze przygotowanie sportowe czy wreszcie nabyte bądź uwarunkowana genetycznie zaburzenie w homeostazie ustroju, sprzyjające martwicy mięśni.

#### CZYNNIKI CHEMICZNE

RM ma silny niekorzystny wpływ na homeostazę ustroju, ale też sama może wystąpić wtórnie do ciężkich zaburzeń elektrolitowych (takich jak hipokaliemia, hipofosfatemia, hiponatremia) czy metabolicznych (kwasica ketonowa, zespół hiperosmotyczno-hiperosmolarny, hipo-/hipertyreoz) [3]. Jednak są to sytuacje rzadkie, w przeciwieństwie do RM wywoływanej lekami, używkami czy innymi substancjami toksycznymi. Według niektórych doniesień jest to obecnie najczęstsza przyczyna RM [13].

Inhibitory reduktazy HMG-CoA, czyli popularne statyny, jest to grupa leków najczęściej powodująca objawy niepożądane pod postacią uszkodzenia mięśni. Przeważnie jednak wywołują dyskretne objawy miopatii czy też subkliniczny wzrost stężenia kinazy kreatynowej. Ryzyko RM w trakcie przyjmowania statyn jest niewielkie, w badaniu obserwacyjnym na dużej populacji zanotowano średnio 2 przypadki na 100 000 leczonych pacjentów rocznie. Ryzyko RM jest większe przy stosowaniu leków obniżających lipidy w politerapii (OR 7,1, 1,6–31,6, P = ,010) [14]. Dokładny mechanizm wywołujący uszkodzenie mięśniowe jest nieznany, prawdopodobnie wieloczynnikowy, choć wykryto także pewne predyspozycje genetyczne [15].

Poza tym, lista leków mogąca potencjalnie wywołać RM jest długa i wciąż poszerzana, a indywidualne ryzyko wystąpienia tego powikłania u konkretnego pacjenta trudne do oszacowania [3]. Wśród nich wymieniane są substancje powszechnie stosowane w psychiatrii i neurologii, takie jak leki przeciwdepresyjne (wszystkich klas, w tym najpopularniejsze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI), leki przeciwłękowe (szczególnie benzodiazepiny, barbiturany) oraz przeciwpsychotyczne: zarówno I, jak i II generacji [3, 27]. W tej ostatniej grupie najczęściej przypadków wiązane było ze stosowaniem kwetiapyiny i arypiprazolu, choć z uwagi na częstą politerapię oraz narażenie na inne czynniki (alkohol, substancje odurzające) w populacji pacjentów psychiatrycznych, ustalenie dokładnego czynnika sprawczego jest trudne [28]. Wśród innych potencjalnych przyczyn RM wymieniane są tak powszechnie stosowane leki, jak inhibitory pompy protonowej, paracetamol, leki przeciwhistaminowe, a także sildenafil, lewofloksacyna, labetalol, azatiopryna itd. [27]. Liczne substancje, stosowane jako używki, takie jak alkohol, kofeina, kokaina, amfetamina, opioidy, także stanowią potencjalny czynnik wywołujący [3].

Wystąpienie RM opisywano także w trakcie terapii lekami przeciwpadaczkowymi. W pracy Jiang W. et al. zebrano nieliczne publikowane przypadki powiązane ze stosowaniem lewetiracetamu, fenytoiny, kwasu walproinowego, gabapentyny, lamotryginy czy pregabaliny [29]. W analizowanych sytuacjach objawy występowały w niedługim czasie od wprowadzenia leku (dni-tygodnie), lub były związane z ich przedawkowaniem. RM jest również składową tzw. zespołu popropofolowego (PRIS – propofol related infusion syndrome) [30]. Propofol to lek z grupy anestetyków, powszechnie stosowany w anestezjologii i intensywnej terapii, ale również w leczeniu stanu padaczkowego. Prócz RM, w przebiegu PRIS stwierdza się kwasicę metaboliczną, hepatomegalię, hiperkaliemię, cechy uszkodzenia nerek i serca. Ryzyko wystąpienia zespołu jest większe w przypadku stosowania dużych dawek, prowadzenia sedacji powyżej 3 dni, ciężkiego stanu ogólnego pacjenta [30].

Napad drgawkowy, szczególnie uogólniony, toniczno-kloniczny, jest dużym wysiłkiem fizycznym dla mięśni. W literaturze możemy odnaleźć wiele opisów przypadków wystąpienia RM po przebytych napadzie/stanie padaczkowym, jednak dokładne dane na temat częstości takiego powikłania nie są dostępne [31, 32].

### CZYNNIKI BIOLOGICZNE

RM może wystąpić w przebiegu każdej infekcji, niezależnie od etiologii, szczególnie w tych o ciężkim przebiegu, powikłanych wysoką gorączką, odwodnieniem, zaburzeniami elektrolitowymi czy wstrząsem septycznym. Najwięcej opisów łączyło RM z zakażeniem bakteriami z rodzaju *Legionella*, wirusami grypy typu A i B, EBV, CMV i Cocksackie [3]. Należy wspomnieć, że w populacji pediatrycznej znacznie częściej występuje łagodne ostre zapalenie mięśni. Zespół ten objawia się bólem i osłabieniem mięśni kończyn dolnych, zaburzeniami chodu, poprzedzony jest infekcją kataralną. Dotyczy głównie dzieci w wieku 3–14 lat, częściej chłopców. W badaniach dodatkowych obserwowany jest wzrost stężenia kinazy kreatynowej, hipertransaminazemia, zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia). Jednak w odróżnieniu od RM, przebieg tego zespołu jest łagodny, objawy szybko ustępują, a rokowanie jest dobre [26]. Pośród innych czynników biologicznych należy wymienić toksyny zawarte w jadzie niektórych węży, żmij oraz pająków. Ich region naturalnego występowania nie obejmuje Europy. Za to w naszej szerokości geograficznej opisywano przypadki RM po spożyciu niektórych gatunków grzybów: *Tricholoma equestri* (gąska zielona) [16], z rodzaju *Leccinum* (popularnie zwane kozłarzem) oraz *Boletus* (borowiki) [17], a także po zatruciu cykutą, czyli trującą mieszaniną kilku alkaloidów, zawartych w powszechnie występujących roślinach zielonych, a także w żywiących się nimi przepiórkach [18]. Ciekawym zjawiskiem, opisanym w różnych regionach świata, jest choroba Haff, czyli RM rozwijająca się po spożyciu owoców morza. Choć jak dotąd nie został wykryty bezpośredni czynnik sprawczy, to z ostatnich obserwacji kierują podejrzenie w stronę termostabilnej toksyny produkowanej przez algi morskie [19].

### PRZYCZYNY GENETYCZNE

RM może wystąpić w przebiegu bardzo wielu chorób uwarunkowanych genetycznie (Tab I.). Większość z nich należy do szerokiej grupy schorzeń nerwowo-mięśniowych i metabolicznych. Z uwagi na ich rzadkość, różnorodność i często niespecyficzne objawy, stanowią duże wyzwanie diagnostyczne. Pozytywny wywiad rodzinny, nawracające epizody RM czy przewlekłe objawy uszkodzenia mięśni, powinny skłaniać do pogłębienia diagnostyki w tym kierunku. W grupie tych chorób znajdują się między innymi wrodzone defekty metabolizmu mięśni, choroby mitochondrialne, dystrofie mięśniowe, defekty kanałów jonowych. Jeśli w ramach diagnostyki planowana jest biopsja mięśnia, należy wykonać ją po okresie ostrym RM [21].

Wspomniana już wcześniej hipertermia złośliwa, charakteryzuje się szybkim wzrostem temperatury ciała, sztywnością mięśni oraz gwałtownym przyspieszeniem ich metabolizmu w reakcji na substancje stosowane w anestezji (halotan, flurany, sukcynylocholina). Zespół ten wiązał się z dużą, bo około 80% śmiertelnością, która uległa znacznemu obniżeniu do 5–10% po wykryciu swoistego leku – dantrolenu [22]. Podatność na wystąpienie hipertermii złośliwej jest dziedziczona autosomalnie dominująco i związana jest mutacją w genie *RYR1* kodującym receptor

rianodynowy mięśni szkieletowych, który pełni funkcję kanału wapniowego [22]. Niekontrolowany wzrost stężenia wapnia w cytoplazmie miocytu aktywuje szlak prowadzący do martwicy mięśni. Jest to jedna z lepiej poznanych przyczyn uwarunkowanej genetycznie RM, która może towarzyszyć objawom hipertermii złośliwej, ale także wystąpić niezależnie po wysiłku, infekcji, intoksykacji lekami czy alkoholem u osób będących nosicielami mutacji [21].

Obraz fenotypowy mutacji *RYR1* jest szeroki, zależny od jej rodzaju – może wywoływać objawy miopatii (miopatia central core, multi-mini-core) [23], albo pozostać niema klinicznie i objawić się dopiero podczas znieczulenia ogólnego.

Wrodzone miopatie metaboliczne to heterogenna grupa chorób, u podłoża których leży uwarunkowana genetycznie dysfunkcja w metabolizmie mięśni. W przebiegu części z tych zespołów mogą wystąpić epizody RM, najczęściej wtedy, gdy przyczyną choroby jest defekt białka biorącego udział w szlakach wewnątrzkomórkowej syntezy substancji energetycznych. W razie ich niewydolności, ujawniającej się przeważnie podczas zwiększonego zapotrzebowania na energię, może dojść do uruchomienia omawianego wcześniej mechanizmu patofizjologicznego RM. Dokładny wywiad dotyczący okoliczności poprzedzającej martwicę mięśni czy obecności objawów w okresach międzynaopadowych, stanowi cenną wskazówkę diagnostyczną [23]. (Tab. II)

Glukoza, powstająca z rozpadu mięśniowego glikogenu, jest podstawowym źródłem energii w sytuacjach wymagających szybkiego dostarczenia energii, często w warunkach niedoboru tlenu. Dlatego też objawy występujące w niedługim czasie od zakończenia wysiłku, powiązane z krótkim (kilku- kilkunastominutowym), intensywnym wysiłkiem fizycznym lub skurczem izometrycznym mięśni, są charakterystyczne dla niektórych glikogenez [21]. Jest to heterogenna grupa chorób, w których zaburzony metabolizm glikogenu ogranicza możliwości zużycia tej substancji jako substratu energetycznego i powoduje odkładanie się jej nadmiaru w różnych tkankach (w tym mięśniach), co może indukować objawy przewlekłego uszkodzenia mięśni i podwyższone stężenie CK w okresie międzynaopadowym.

Natomiast w warunkach odpowiedniego zaopatrzenia w tlen, mięśnie do pozyskania energii wykorzystują proces oksydacji kwasów tłuszczowych. W chorobach związanych z uszkodzonym metabolizmem kwasów tłuszczowych, charakterystyczne będzie wystąpienie objawów po długotrwałym, umiarkowanym wysiłku fizycznym, w trakcie infekcji z gorączką czy po okresie głodzenia [21]. Ciężkie formy tych zespołów charakteryzują się wysoką śmiertelnością w okresie niemowlęctwa, a objawy mięśniowe z zagrażającą RM występują w przypadku postaci o łagodnym przebiegu i późnym początku.

Podobny mechanizm uszkodzający zachodzi w przypadku chorób mitochondrialnych, gdzie w nieprawidłowo funkcjonującym mitochondrium zaburzony zostaje proces produkcji ATP w szlaku oddychania komórkowego. Jest to zróżnicowana grupa rzadkich chorób o szerokim spektrum objawów i zajętych narządów [21]. Dla części z nich,

**Tabela I.** Wrodzone choroby związane z występowaniem epizodów rabdomiolizy**Table I.** *Inherited disorders associated with episodes of rhabdomyolysis*

Nazwa choroby <i>Name of the disease</i>	Typ uszkodzenia <i>Damage type</i>	Gen <i>Gene</i>	Dziedziczenie <i>Inheritance</i>	Dodatkowe informacje <i>Additional information</i>
<b>Defekty metabolizmu glikogenu</b>				
Glikogenoza t. V (choroba McArdle'a)	Niedobór mięśniowej fosforylasy glikogenowej	<i>PYGM</i>	AR	
Glikogenoza t. VII (choroba Taruięgo)	Niedobór fosfofruktokinazy	<i>PFKM</i>	AR	Początek w dzieciństwie, mialgia, nietolerancja wysiłku, łagodna niedokrwistość hemolityczna
Glikogenoza t. IX	Niedobór kinazy fosforylasy b	<i>PHKA1, PKHB</i>	Sprzężone z X	Dotyczy głównie chłopców, Opóźniony rozwój psychoruchowy, hipotonia, hepatomegalia, hipoglikemia,
Glikogenoza t. X	Niedobór fosfogliceromutazy	<i>PGAM2</i>	AR	Początek w dzieciństwie, mialgia, nietolerancja wysiłku
Glikogenoza t. XI	Niedobór dehydrogenazy mleczanowej A	<i>LDHA</i>	AR	Mialgia, nietolerancja wysiłku.
Glikogenoza t. XII	Niedobór aldolazy A	<i>ALDOA</i>	AR	Upośledzenie umysłowe, anemia hemolityczna, dysmorfia, objawy mięśniowe. RM wywoływana infekcją ze wzrostem temperatury.
Glikogenoza t. XIII	Niedobór beta-enolazy	<i>ENO3</i>	AR	Mialgia, nietolerancja wysiłku, początek w wieku dorosłym.
Glikogenoza t. XIV	Niedobór fosfoglukomutazy	<i>PGM1</i>	AR	Często rozszczep języczka podniebiennego, nietolerancja wysiłku, hepatopatia.
-	Niedobór kinazy fosfoglicerynianowej	<i>PGK1</i>	Sprzężone z X	Miopatia, encefalopatia, padaczka, anemia hemolityczna.
<b>Defekty metabolizmu kwasów tłuszczowych</b>				
-	Niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej II	<i>CPT2</i>	AR	Różne typy manifestacji klinicznej, w postaci późnej nawracająca RM indukowana wysiłkiem, stresem, wzrostem/spadkiem temperatury, lekami (anestetyki, leki wziewne) Bez objawów miedzynapadowych.
VLCADD	Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA bardzodługocłańcuchowych kwasów tłuszczowych	<i>ACADVL</i>	AR	3 typy manifestacji klinicznej: o wczesnym początku (noworodek, niemowlę: kardiomiopatia, hepatopatia, duża śmiertelność); dziecięca (hipoglikemia, hipotonia, ch. wątroby); późna (nietolerancja wysiłku, nawracająca RM); formy pośrednie.
Kwasica glutarowa t. II	Niedobór flawoproteiny przenoszącej elektrony/dehydrogenazy flawoproteiny przenoszącej elektrony	<i>ETFA, ETFB, ETFDH</i>	AR	RM w postaci o późnym początku; miopatia, kwasica ketonowa, kardiomiopatia.
<b>Choroby mitochondrialne</b>				
	Mutacja genu oksydazy cytochromu c	<i>MTCO</i>	Matczyne	Zmienny fenotyp: miopatia, encefalopatia, zajęcie wątroby, kardiomiopatia przerostowa.
	Mutacja genu cytochromu b	<i>MTCYB</i>	Matczyne	Miopatia, szybka męczliwość mięśni.
	Mutacja genu kinazy deoksyguanozyny	<i>DGUOK</i>	AR	RM możliwa w postaci o łagodnej, hipotonia, uszkodzenie wątroby.
	Mutacja genu reduktazy ferrodoksyny	<i>FDX1L</i>	AR	
	Mutacja genu mitochondrialnego białka trifunkcyjnego	<i>HADHA, HADHB</i>	AR	RM nawracające w postaci o późnym początku; miopatia, polineuropatia
		<i>ISCU</i>	AR	Miopatia, ból i osłabienie mięśni podczas niewielkiego wysiłku

**Tabela II.** Typowe czynniki prowokujące rabdomiolizę w chorobach uwarunkowanych genetycznie  
**Table II.** *Typical triggers for rhabdomyolysis in genetically determined diseases*

Grupa chorób <i>A group of diseases</i>	Typowe czynniki wyzwalające <i>Typical triggers</i>
Zaburzenia metabolizmu glikogenu	Krótki, intensywny wysiłek fizyczny Skurcz izometryczny mięśni Gorączka, infekcja
Zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych	Długotrwały wysiłek fizyczny (>45min) Gorączka, infekcja Głodzenie Duże spożycie tłuszczu Nieregularne żywienie Ekspozycja na niska temperaturę
Choroby mitochondrialne	Wysiłek fizyczny Infekcja
RYR 1	Leki anestetyczne Inne leki Infekcja Alkohol Wysiłek
Dystrofie mięśniowe	Wysiłek fizyczny Leki anestetyczne

charakterystyczne są objawy szybkiej męczliwości, nietolerancji wysiłku, rzadko powikłane epizodami RM.

W populacji pediatrycznej, ciężkie, nawracające epizody RM, mogą być spowodowane są przez mutację w genie lipiny 1 (LPIN1). Jest to prawdopodobnie druga, (po zaburzeniach w metabolizmie kwasów tłuszczowych) przyczyna RM u dzieci poniżej 6r.ż. [24]. Ten dziedziczony autosomalnie recesywnie zespół wiąże się z ciężkim przebiegiem i dużą śmiertelnością, a pojawienie się objawów najczęściej jest związane z infekcją gorączkową czy głodem [23].

Choć RM nie jest typową manifestacją kliniczną dystrofii mięśniowych, to należy pamiętać o możliwości jej wystąpienia. Niewielka liczba przypadków została opisana między innymi w dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera, dystrofiach obręczowo-kończynowych (szczególnie typ 2I), w sarkoglikanopatiach i dysferlinopatiach [21].

## OBJAWY

Jak już wcześniej wspomniano, manifestacja kliniczna jest bardzo zmienna, zależna od stopnia uszkodzenia mięśni. Do klasycznej triady objawów RM zalicza się ból, osłabienie mięśni oraz brunatne zabarwienie moczu, jednak z badań obserwacyjnych wynika, że występuje ona jedynie u 10 % pacjentów [3]. Ponadto z różną zmiennością w obrazie klinicznym występuje obrzęk, sztywność, skurcze i tkliwość zajętych mięśni, a także objawy reakcji ogólnoustrojowej na uwolnione metabolity: gorączka, ta-

chykardia, nudności, wymioty [3]. Skąpomocz, bezmocz, zaburzenia świadomości, objawy hipowolemii czy wstrząsu mogą być związane z rozwojem najcięższych powikłań RM: AKI i DIC. Częstsze z nich, AKI, według różnych źródeł rozwija się w 13–50% przypadków [1].

## LECZENIE

Aktualnie brak jest randomizowanych badań, na podstawie których opracowano by ściśle zalecenia dotyczące postępowania i leczenia. Przedstawione rozwiązania, stosowane na szeroką skalę, oparte są na badaniach obserwacyjnych, retrospektywnych i doświadczeniach na modelach zwierzęcych [4].

Pacjent z RM wymaga hospitalizacji i wdrożenia szybkiego postępowania. Pierwszym krokiem jest wykrycie przyczyny powodującej uszkodzenie mięśni i, o ile to możliwe, bezzwłoczne jej usunięcie. Należy także rozpocząć intensywną dożylną płynoterapię celem zwiększenia filtracji kłębuszkowej, co ma pełnić funkcję prewencji uszkodzenia nerek [1]. Dodatkowo powszechnie stosuje się alkalizujące mocz wodorowęglany oraz diurezę forsowaną przy użyciu 20% mannitolu [20]. Ważne jest także ściśle monitorowanie stanu ogólnego i parametrów laboratoryjnych, by w porę rozpoznać mogące wystąpić powikłania. Pozwala to na szybkie leczenie zaburzeń elektrolitowych, szczególnie ważne gdy dotyczy gospodarki wapniowej/potasowej, które niewyrównane mogą prowadzić do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca [4]. Jeśli pomimo stosowanej terapii dojdzie do istotnego uszkodzenia funkcji nerek, z opornymi na leczenie zachowawcze powikłaniami tj. przewodnieniem, hiperkaliemią, hiperkalcemią, hiperazotemią, pacjent może wymagać leczenia nerkozaścępczego [20].

## PODSUMOWANIE

Rabdomioliza jest ciężkim, zagrażającym życiu zespołem o różnym przebiegu. Choć często czynnik wywołujący jest oczywisty, nierzadko jednak jego odnalezienie stanowi wyzwanie i wymaga dogłębnej diagnostyki. Znajomość charakterystycznych objawów i oznaczenie stężenia kinazy kreatynowej pozwala na szybkie rozpoznanie i wdrożenie leczenia. W takich przypadkach rokowanie pacjentów jest dobre, a śmiertelność kształtuje się na poziomie 8% [25].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Bosch X., Poch E., Grau J.M.: Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62–72.
- [2] Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K.: Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 907–912.
- [3] Cervellin G., Comelli I., Benatti M., et al.: Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem* 2017; 50: 656–662.
- [4] Zimmerman J.L., Shen M.C.: Rhabdomyolysis. *Chest* 2013. 144: 1058–1065.
- [5] Giannoglou G.D., Chatzizisis Y.S., Misirli G.: The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 90–100.
- [6] Chavez L.O., Leon M., Einav S., et al.: Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care* 2016; 20: 135.
- [7] Nance J.R., Mammen A.L.: Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 793–810.

- [8] Premru V., Kovac J., Ponikvar R.: Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 391–395.
- [9] Lippi G., Sanchis-Gomar F., Salvagno G.L., et al.: Variation of serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) after strenuous physical exercise. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1585–1589.
- [10] Panizo N., Rubio-Navarro A., Amaro-Villalobos J.M., et al.: Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40: 520–532.
- [11] Sinert R., Kohl L., Rainone T., et al.: Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1301–1306.
- [12] Chakravartty S., Sarma D.R., Patel A.G.: Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg* 2013; 23: 1333–1340.
- [13] Melli G., Chaudhry V., Cornblath D.R.: Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377–385.
- [14] Cziraky M.J., Willey V.J., McKenney J.M., et al.: Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 102–108.
- [15] Link E., Parish S., Armitage J., et al.: SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–799.
- [16] Chwaluk P.: Rhabdomyolysis as an unspecific symptom of mushroom poisoning – a case report. *Przegl Lek* 2013; 70: 684–686.
- [17] Bedry R., Baudrimont I., Deffieux G., et al.: Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2001; 345: 798–802.
- [18] Rizzi D., Basile C., Di Maggio A., et al.: Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 939–943.
- [19] Diaz J.H.: Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease). *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 421–426.
- [20] Petejova N., Martinek A.: Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014; 18: 224.
- [21] Nance J.R., Mammen A.L.: Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 793–810.
- [22] Rosenberg H., Davis M., James D., et al.: Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 21.
- [23] Scalco R.S., Gardiner A.R., Pitceathly R.D., et al.: Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 51.
- [24] Michot, C., Hubert L., Brivet M., et al.: LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat* 2010; 31:1564–1573.
- [25] Bagley W.H., Yang H., Shah K.H.: Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 210–218.
- [26] Koczyńska-Nowacka, K., Brzeszkiewicz K., Jósko K., et al.: Łagodne ostre dziecięce zapalenie mięśni. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2014; T11: 133–139.
- [27] Warren J.D., Blumbergs P.C., Thompson P.D.: Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve* 2002; 25: 332–347.
- [28] Packard K., Price P., Hanson A.: Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis. *J Pharm Pract* 2014; 27: 501–512.
- [29] Jiang W., Wang X., Zhou S.: Rhabdomyolysis induced by antiepileptic drugs: characteristics, treatment and prognosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 357–365.
- [30] Mirrakhimov A.E., Voore P., Halytskyy O., et al.: Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015: 260–385.
- [31] Kim H., Jo S., Park K.W., et al.: Case of Phenytoin-induced Rhabdomyolysis in Status Epilepticus. *Epilepsy Res* 2016; 30: 36–38.
- [32] Mishra A., Dave N.: Acute renal failure due to rhabdomyolysis following a seizure. *J Family Med Prim Care* 2013; 2: 86–87.

#### Wykaz użytych skrótów:

RM – Rabdomioliza

AKI – Acute Kindney Injury (ostre uszkodzenie nerek)

DIC – Disseminated Intravascular Coagulation (Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego)

#### Adres do korespondencji:

Anna Kostera-Pruszczyk, Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa, anna.kostera-pruszczyk@wum.edu.pl

