

# Rabdomyolýza u dětí

MUDr. Jan David, Ph.D., MUDr. Michaela Šibíková, doc. MUDr. Filip Fencel, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Povědomí o výskytu rabdomyolýzy není mezi pediatry příliš vysoké. Klinická manifestace zahrnuje široké spektrum projevů – od asymptomatických až po stavy život ohrožující. Únik intracelulárních komponent z dezintegrováného svalu do systémové cirkulace je spojen s rizikem myoglobinurie a následným poškozením ledvin, dále s hypovolemií při úniku plazmy do třetího prostoru, minerálovými dysbalancemi a dalšími poruchami vnitřního prostředí. Článek se věnuje etiopatogenezi, klinickým projevům, diagnostickému procesu a terapii rabdomyolýzy u dětí.

**Klíčová slova:** rabdomyolýza, myozitida, kreatinkináza, myoglobin, pediatrie.

## Rhabdomyolysis in children

In pediatric population, the prevalence of rhabdomyolysis is unknown. A clinical manifestation is wide - from asymptomatic to life-threatening. The intracellular components leakage from disintegrated muscle into the circulation is associated with the risk of myoglobinuria and acute kidney injury, hypovolaemia and mineral dysbalances. The article presents etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnostic procedure and therapy of rhabdomyolysis in children.

**Key words:** rhabdomyolysis, myositis, creatine kinase, myoglobin, pediatrics.

## Úvod

Myolýza je obecný termín vyjadřující dezintegraci jakékoli svalové tkáně. Rabdomyolýza tedy představuje stav charakterizovaný nekrozou pouze příčně pruhovaného svalu (1). Myoglobinurie vzniká jen při těžké rabdomyolýze a označuje vyšší než fyziologickou koncentraci myoglobinu v moči. Naopak myozitida je zánět svalu, který může být rabdomyolýzou doprovázen. Myalgie (tj. bolest svalů) je pak subjektivním příznakem doprovázejícím myozitidu i rabdomyolýzu.

Výskyt rabdomyolýzy v pediatrické populaci není přesně znám, podle dostupné literatury je např. incidence v celé populaci Spojených států amerických (vč. dospělých pacientů) cca 1 : 12 500 osob. Klinická manifestace zahrnuje široké spektrum projevů – od asymptomatických až po stavy život ohrožující. Únik intracelulárních komponent z dezintegrováného svalu do systémové cirkulace je spojen s rizikem myoglobinurie a následným poškozením ledvin,

dále s hypovolemií při úniku plazmy do třetího prostoru, minerálovými dysbalancemi a dalšími poruchami vnitřního prostředí.

## Etiologie

Rabdomyolýza je syndrom, je tedy nutno vždy pátrat po primární etiologii. Příčiny jsou široké a lze je didakticky rozdělit na úrazové a neúrazové. Diferenciálně diagnostické rozhodování je proto velmi rozsáhlé a musí se odvíjet od racionální anamnestické a klinické rozvahy (1, 2). Nejčastější etiologie je parainfekční, dále pozátěžová, traumatická (včetně tzv. crush syndromu) a toxická (Tab. 1). Naproti tomu hereditární myopatie v rámci dědičných poruch metabolismu jsou velmi raritní. Některé z nich jsou v České republice vyhledávány pomocí celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu (3) a zatím (2010–2017) ještě nebyly detekovány, např. deficit karnitinových přenašečů (Tab. 2).

Při parainfekční rabdomyolýze se etiopatogeneticky uplatňuje jak přímá invaze infekčního agens do svalové tkáně, tak i myotoxické cytokiny (Tumor Necrosis Factor) a imunitně zprostředkované poškození svalové tkáně. Nejčastějšími původci jsou viry influenzy typu A či B, parainfluenza, dále coxsackie, herpetické viry, adenoviry či echoviry.

## Patogeneze

Na celulární úrovni je rabdomyolýza charakterizovaná poruchou metabolismu svalové buňky z různých příčin (Tab. 1), která vede k membránovým změnám a vysoké aktivitě proteolytických enzymů. Ty následně způsobují destrukci myofibril a únik intracelulárních komponent (včetně myoglobinu) do systémové cirkulace (4). Při mírném rozpadu svalových vláken dochází k navázání myoglobinu na plazmatické globuliny a jen malá část myoglobinu je filtrována do moči. Naopak při masivní rabdomyolýze je

**Tab. 1.** Etiologie rabdomyolýzy u dětí (1, 2)

Neúrazové příčiny
Infekce (nejčastěji respirační a herpetické viry)
Extrémní fyzická zátěž
Epilepsie, status epilepticus
Léky a návykové látky (antipsychotika, antidepresiva, statiny, benzodiazepiny, paracetamol, heroin, kokain, amfetamin, alkohol)
Hypotermie
Elektrolytové abnormality (hyperosmolalita, hypokalemie, hyper-/hypoaldosteronismus, ketoacidóza)
Dědičné metabolické myopatie, např. glykogenózy (m. McArdle), lipidózy (deficit karnitinpalmitoyltransferázy II), mitochondriální onemocnění
Sepse
Thyroidní myopatie (hypotyreóza)
Celiakie
Steroidní myopatie
Zánětlivé autoimunitní myozitidy (dermatomyozitida, polymyozitida)
Hluboká žilní trombóza
Maligní hypertermie
Neuroleptický maligní syndrom
Dystrofinopatie (m. Duchenne, m. Becker)
Hadí toxiny
Úrazové příčiny
Trauma
Crush syndrom
Úraz elektrickým proudem

vazebná kapacita plazmatických proteinů vyčerpána, myoglobin prochází glomerulární filtrací a pokud je překročena reabsorpční schopnost proximálních tubulů, dochází k tzv. myoglobinurii, která může vést k renálnímu poškození (1).

Při rabdomyolýze se do cirkulace neuvolňuje jen myoglobin, ale též další buněčné komponenty, zejména draslík, fosfát, vápník a jiné. Pacient je proto ohrožen různými minerálovými dysbalancemi – hyperkalemií, hyperfosfatemii, v důsledku depozice vápníku v poškozené svalové tkáni též v prvních několika dnech hypokalcemií, později i hyperkalcemií, kvůli uvolnění purinů ze svalu navíc hyperurikemií (5). Z výše uvedených minerálových dysbalancí se může rozvinout porucha acidobazické rovnováhy charakteru metabolické acidózy (s vysokým anion gapem). Influxem intravaskulární tekutiny do poškozené svalové tkáně vzniká hypovolemie.

Akutní poškození ledvin (Acute Kidney Injury, AKI) vzniká kombinací více mechanismů (6). Prvním může být renální vazokonstrikce při hypovolemii či převaze vazokonstrikčně působících látek (např. endotelinu či tromboxanu A), které jsou při svalovém rozpadu uvolněny do systémové cirkulace. Druhým mechanismem

**Tab. 2.** Výskyt vyhledávaných dědičných poruch metabolismu pomocí novorozeneckého laboratorního screeningu (3), nemoci psané kurzívou jsou typicky doprovázeny rabdomyolýzou

Nemoc	Počet potvrzených pacientů (n)	Screeningová prevalence
Fenylketonurie/hyperfenylalaninémie	161	1 : 5 521
Deficit dehydrogenáz acyl-CoA se středně dlouhým řetězcem	40	1 : 22 222
Deficit biotinidázy	21	1 : 8 638
Deficit dehydrogenáz 3-hydroxyacyl-CoA s dlouhým řetězcem	11	1 : 80 808
Glutarová acidurie I	5	1 : 177 778
Izovalerová acidurie	5	1 : 177 778
Deficit dehydrogenáz acyl-CoA s velmi dlouhým řetězcem	4	1 : 222 223
Leucinóza	3	1 : 296 297
Homocystinurie při deficitu cystathionin beta-syntázy	1	1 : 181 396
Deficit karnitinpalmitoyl-transferázy I	0	–
Deficit karnitinpalmitoyl-transferázy III/deficit karnitinacylkarnitin-translokázy	0	–
Argininémie	0	–
Citrulinémie	0	–
Homocystinurie při deficitu metylentetrahydrofolát reduktázy	0	–

je přímé toxické tubulární poškození, přičemž za klíčové mediátory jsou považovány vznikající reaktivní formy kyslíku a dusíku. Třetím mechanismem je obstrukce tubulů samotným myoglobinem a platí, že toxicita myoglobinu a jeho tubulární precipitace se zvyšuje s narůstající kyselostí moči. Výsledkem je pokles glomerulární filtrace (7).

## Klinická manifestace

Příznaky rabdomyolýzy obvykle zahrnují svalovou bolest, svalovou ztuhlost či slabost, svalové křeče, tmavou červenohnědou moč při pigmenturii, resp. myoglobinurii (8). Ve fyzikálním nálezu dominuje palpační bolestivost postižených svalů (nejčastěji v oblasti lýtek), event. otok a známky ischemie končetiny (lokální změny barvy a teploty). U fulminantní rabdomyolýzy se mohou objevit i celkové příznaky (horečka, nevolnost, tachykardie, bolest břicha, nauzea, zvracení, oligurie, otoky apod.).

Nejčastější příčinu rabdomyolýzy u dětí představuje akutní parainfekční myozitida. Projevuje se svalovými bolestmi typicky lokalizovanými v lýtkách, kterým obvykle předchází o několik dnů až týdnů febrilní infekce s respiračními nebo gastrointestinálními příznaky. Průběh

akutní virové myozitidy komplikované masivní rabdomyolýzou je velmi variabilní, může zahrnovat AKI, tekutinové a elektrolytové abnormality či srdeční arytmie.

Fyzická zátěž je další častou příčinou rabdomyolýzy, přičemž extrémní fyzická aktivita může vyvolat menší rozpad buněk kosterní svaloviny i u jinak zdravého člověka. Tzv. crush syndrom vzniká v důsledku masivního zhmždění nebo stlačení měkkých tkání (včetně svalů), příčinou destrukce svalových buněk je kombinace přímého mechanického působení a ischemizace tkání. Typický mechanismus úrazu představuje zasypání.

Naopak na dědičné metabolické myopatie by měly upozornit rekurentní epizody rabdomyolýzy po cvičení, v ranních hodinách či po infekcích, anamnéza netolerance cvičení, únava začínající již v dětství, epizody pigmenturie v dospívání, rabdomyolýza v rodinné anamnéze či chronická slabost v předchorobí (2, 9).

Srdeční dysrytmie jsou závažnými komplikacemi vznikající při minerálových dysbalancích, zejména při hyperkalemii. Kompartment syndrom je důsledkem zvýšeného tlaku v uzavřeném anatomickém prostoru postižené svalové skupiny a je též možnou komplikací těžké

**INZERCE**

rabdomyolýzy. Diseminovaná intravaskulární koagulopatie vzniká při těžké rabdomyolýze uvolněním tkáňového tromboplastinu a dalších protrombotických látek z poškozeného svalu. Srdeční selhání se pak může rozvinout při poškození myokardu (4).

## Diagnostika

Rabdomyolýza je charakterizována vzestupem dvou základních laboratorních svalových parametrů, tedy sérové koncentrace kreatinkinázy (CK) a myoglobinu. CK je nejcitlivějším laboratorním markerem pro svalové poškození (10). Fyziologické rozmezí CK v plazmě se pohybuje mezi 0,2–2,5  $\mu\text{kat/l}$  (hodnoty se mohou mezi laboratořemi lišit dle použité metodiky). K elevaci dochází za několik hodin po inzultu s maximem sérových hladin za 1–3 dny, biologický poločas CK je cca 15 hodin. Koncentrace CK může být prediktorem pro riziko renálního poškození. Bohužel však neexistuje přesně definovaný práh sérové koncentrace CK, jehož dosažení či převýšení by předpovídalo spolehlivě rozvoj AKI (4). Riziko AKI je však relativně nízké, pokud jsou hodnoty CK nižší než 250–330  $\mu\text{kat/l}$  (6). Na druhou stranu, i nižší hodnoty CK mohou k rozvoji AKI přispívat v přítomnosti dalších závažných faktorů (např. sepsy, dehydratace, hyperkalemie či hypoalbuminemie).

Myoglobin je dalším významným svalovým parametrem. Vzhledem k nízké molekulové hmotnosti je rychle filtrován přes glomeruly, proto má na rozdíl od CK krátký biologický poločas (cca 2–3 h) a nepredikovatelný metabolismus (10). Z těchto důvodů má nízkou senzitivitu pro diagnózu rabdomyolýzy (6). Fyziologické rozmezí myoglobinu v plazmě je cca 28–72  $\mu\text{g/l}$  (rozdíly mohou být opět mezi laboratořemi v závislosti na metodice stanovení). K normalizaci markerů svalového poškození (myoglobinu i CK) dochází obvykle do tří týdnů (v závislosti na primární příčině rabdomyolýzy).

S elevací parametrů svalového poškození koresponduje i zvýšení sérové koncentrace transamináz (resp. jejich svalových frakcí) a laktátdehydrogenázy. Vyšetření moči má nezastupitelný význam pro diagnostiku myoglobinurie. Močový myoglobin se běžně nestanovuje, typickým nálezem je chemicky pozitivní krev v moči s absencí erytrocytů v sedimentu, častá je proteinurie (11). Z výše uvedeného vyplývá, že lze některé laboratorní nálezy nesprávně interpretovat, což může vést k chybné diagnóze hepatopatie při elevaci svalové frakce transami-

**Tab. 3.** Vyšetřovací program u rabdomyolýzy (2, 5)

Základní vyšetření
Krevní obraz s diferenciací počtem
Kreatinkináza, myoglobin
Mineralogram (Na, K, Cl, Ca, P)
Renální parametry (urea, kreatinin)
Jaterní testy (ALT, AST, ALP, GGT)
C-reaktivní protein
Laktátdehydrogenáza
Glykemie
Kyselina močová
Parametry acidobazické rovnováhy (vyšetření dle Astrupa)
Chemické a morfologické vyšetření moči (moč chemicky a sediment)
Rozšířené vyšetření
Virologie (sérologie/polymerázová řetězová reakce): respirační viry (zejména influenza a parainfluenza), herpetické viry (EBV, CMV, HSV, VZV), coxsackie, adenoviry, echoviry
Troponin
Funkce štítné žlázy (FT4, TSH)
Koagulační parametry (INR, aPTT)
Screening celiakie (IgA, anti-tTG, EMA)
Svalové specifické autoprotilátky (tzv. Myositis Specific Antibodies, MSA)
Aldoláza
Vyšetření na dědičné metabolické poruchy
Toxikologické vyšetření moči
Sonografické vyšetření svalů
Elektrokardiografické vyšetření
Echokardiografické vyšetření
Elektromyografické vyšetření
Zobrazení poškozené oblasti magnetickou rezonancí
Svalová biopsie
Molekulárně genetická diagnostika

náz či hematurie jako falešně pozitivního nálezu krve v moči při myoglobinurii (8).

Charakteristickým rysem AKI při rabdomyolýze je vzestup sérového kreatininu, oligurie až anurie a iniciálně nízká frakční exkrece sodíku (pod 1 %) (6). Další vyšetřovací program u rabdomyolýzy (Tab. 3) je nutno upravit dle klinického kontextu v rámci pátrání po konkrétní etiologii (2, 5).

## Terapie

Léčba rabdomyolýzy je tím úspěšnější, čím dříve je zahájena. Spočívá v prevenci poškození ledvin a metabolických komplikací. Stejně je hyperhydratační terapie, tj. iniciálně obvykle parenterální podání plného krystaloidního roztoku (až dvoj-/trojnásobek běžné denní potřeby tekutin) k dosažení minimální diurézy 2 ml/kg/h. Kontroverzní je však volba roztoku. Je nutno brát v potaz riziko potenciace hyperkalemie v případě užití roztoků s vyšší koncentrací draslíku. Naopak užití výhradně samotného fyziologického roztoku není též vhodné, neboť může vést k hyperchloremické metabolické acidóze a potencovat toxické působení myoglobinu (6). Z výše uvedeného vyplývá, že by v léčbě rabdo-

myolýzy měly být preferovány plné balancované roztoky, v případě AKI nebo vysokého rizika AKI pak plný fyziologický roztok.

Dále je důležité sledovat příjem a výdej tekutin, event. zavést permanentní močový katetr k monitoraci diurézy, sledovat krevní tlak. Lze též provádět alkalizaci moči, jejíž efektivita je sporná, v praxi se často provádí (k udržování pH moči 6,5–7). Klíčková diuretika nejsou obecně k léčbě AKI indikována. V praxi se však užívají při poklesu diurézy ke zvýšení toku moči v tubulech a ke snížení rizika precipitace myoglobinu. Samozřejmostí je korekce minerálového rozvratu, zejména hyperkalemie, hypokalcemie a monitorace vnitřního prostředí. V neposlední řadě je vhodná léčba primární infekce a symptomatická terapie (analgetika, antipyretika apod.) (11).

Náhrada funkce ledvin je indikována u refrakterní hyperkalemie, metabolické acidózy nebo tekutinového přetížení. Pacient s podezřením na AKI patří na jednotku intenzivní péče (s možností zahájení eliminační léčby). Indikacemi k překladi na specializované pracoviště jsou zejména trvající oligurie/anurie po adekvátní hydrataci do 24 h od začátku oligurie, dušnost a desaturace,

hyperkalemie konzervativně nezvládnutelná, hyperazotemie, hyperurikemie či potřeba chirurgické intervence (7).

## Závěr

Rabdomyolýza se v závislosti na etiologii může manifestovat jako méně závažné onemocnění krátkého trvání a spontánně regredující, může však také představovat první klinický projev jiné závažné primární příčiny. Toto by měl reflektovat i racionální diagnostický postup, který by měl být založen na podrobné anamnéze a zjištěných klinických nálezech. Vyšetření by měla být značně individualizována a primárně by měla být vyloučena etiologie infekční.

Ač nejčastějšími příčinami rabdomyolýzy jsou infekce a zvýšená fyzická aktivita, je nutno myslet i na etiologii vážnější – toxickou, hereditární, metabolickou, systémovou, autoimunitní či traumatickou. Ty často vyžadují samostatné řešení a včasnou léčbu, obvykle ve spolupráci s jinými specializovanými pracovišti.

U pacientů po prodělané rabdomyolýze je nutno též myslet na riziko maligní hypertermie při užití myorelaxancií u výkonů v celkové anestezii.

## Stojí za zapamatování

■ Nejčastější etiologie rabdomyolýzy je parainfekční, dále pozátěžová, traumatická a toxická.

■ Kreatinkináza (CK) a myoglobin jsou nejdůležitějšími laboratorními parametry svalového poškození, CK je však senzitivnější.

■ Při „hepatopatii či hematurii“ nejasné etiologie je nutno zvážit i svalovou etiologii a vyšetřit laboratorní markery svalového poškození.

■ V léčbě rabdomyolýzy je stěžejní hydratační terapie, volba roztoku je však kontroverzní, je nutno brát v potaz riziko potenciace hyperkalemie a metabolické acidózy užitými tekutinami.

■ Velmi závažnou komplikací rabdomyolýzy mohou být akutní poškození ledvin a minerálové poruchy (zejména hyperkalemie).

## LITERATURA

1. Vanholder R, Sůkrů Sever M, Ereš E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11 (8): 1553–1561.
2. Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 793–797.
3. David J, Chrástina P, Pešková K, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Publ Heal*. 2019; 27 (2): 153–159.
4. Souček M, Pálová S, Charvát J. Akutní selhání ledvin u kriticky nemocných pacientů s rabdomyolýzou. *Interni Med Praxi*. 2005; 11: 489–491.
5. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005; 9 (2): 158–169.
6. Ševčík P, Matějovič M, ed. *Intenzivní medicína*. 3., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Galén, c2014: 1195.
7. Al-Ismaili Z, Piccioni M, Zappitelli M. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26 (10): 1781–1788.
8. Racek J, Petříková V, Rajdl D. Rabdomyolýza vyvolaná nadměrnou svalovou zátěží – častá příčina chybné diagnózy. *Klin Biochem Metabol*. 2017; 25 (46): 72–76.
9. Rucki Š, Hrubá E. Rabdomyolýza jako projev vrozené poruchy energetického metabolismu u dvouletého chlapce. *Pediatr. praxi* 2014; 15 (1): 38–41.
10. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, et al. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: Implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002; 30 (10): 2212–2215.
11. Park Y, Song JY, Kim SY, et al. Clinical Characteristics of Rhabdomyolysis in Children: Single Center Experience. *Child Kidney Dis* 2018; 22 (2): 52–57.