

Čo spôsobili dlhotrvajúce kŕče u 18-ročného Martina?

MUDr. Kristína Kubejová, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

1. Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

V kazuistike uvádzame prípad 18-ročného Martina s kvadraparetickou formou DMO a epilepsiou, ktorý bol prijatý na kliniku pre poruchu vedomia, vzostup kreatínkinázy a aminotransferáz. Martin trpel dlhotrvajúcimi tonicko-klonickými kŕčmi. Jedným z alternatívnych vysvetlení Martinovho stavu je predpoklad, že prolongované kŕče podnietili vznik rabdomyolýzy, ktorá následne vyvolala vzostup aminotransferáz, myoglobínu, laktátdehydrogenázy a kreatínkinázy.

Kľúčové slová: rabdomyolýza, prolongované kŕče, epilepsia.

Pediatr. prax, 2009, 10 (2): 105-106

18-ročného Martina s kvadraparetickou formou DMO a epilepsiou preložili na našu kliniku pre poruchu vedomia, vzostup kreatínkinázy a aminotransferáz. V spádovej nemocnici mal dlhotrvajúce tonicko-klonické kŕče, ktoré tlmili vysokými dávkami antiepileptík. Dva dni pred vznikom kŕčového stavu mal zvýšenú teplotu a diagnostikovanú akútnu tonzillopharyngitídu. Z liekovej anamnézy sme zistili, že Martin dlhodobo užíval Timonil a Haloperidol a v minulosti mal mierny vzostup aminotrasferáz nepresahujúci dvojnásobok stanovenej normy.

Pri prijíme bol Martin somnolentný, afebrilný, hranične hydratovaný a anikterický. Fyzikálny nález bol bez pozoruhodností, pečeň a slezina neboli zväčšené, meningeálne príznaky boli negatívne.

V laboratórnom obraze dominovali vysoké zápalové parametre (CRP 99 mg/l) a aminotrasferázy (AST 7,44 μ kat/l, ALT 11,6 μ kat/l). Výsledky krvného obrazu, hemokoagulácie, bilirubínu, albumínu, cholesterolu, urey, kreatinínu, sodíka a chlóru boli bez patologických posunov. Kálium bolo na hornej hranici normy (4,8 mmol/l). Infekčnú hepatitídu sme sérologicky vylúčili. Po rozšírení diagnostického panelu sme s prekvapením zistili, že okrem aminotrasferáz mal Martin zvýšený aj myoglobín (409 μ g/l), laktátdehydrogenázu (11,3 μ kat/l) a kreatínkinázu (209 μ kat/l) vrátane MB frakcie (16,2 μ kat/l). Cholestatické enzýmy a troponín T boli v rozmedzí normy.

Krátko po prijíme Martina vyšetril detský neurológ, avšak topický nález, EEG a vyšetrenie likvoru nevysvetlili príčinu somnolencie. Preto sme predpokladali, že Martinovu zmenu vedomia opisovanú v spádovej nemocnici mohla spôsobiť intenzívna antiepileptická liečba. To ale nevysvetľovalo príčinu zvýšených aminotrasferáz, myoglobínu, laktátdehydrogenázy

a kreatínkinázy. V diferenciálno-diagnostickej úvahe sme zvažovali choroby srdca, pečene a obličiek. Na USG sa znázornila pečeň primeranej veľkosti a echogenity, bez zjavných ložiskových zmien v parenchýme. Konzultovali sme gastroenterológa, ktorý sa priklonil k extrahepatálnej príčine zvýšených aminotrasferáz. Jasno v diagnóze neprinieslo ani kardiologické vyšetrenie, čím sa Martinov „prípad“ ešte viac zamotal. Auskultačný nález na srdci a EKG boli veku primerané. Špecifické markery myokardiálnej lézie (TnT < 0,01 μ g/l opakovane) nepresahovali hranicu normy, čo vylúčilo kardiálny pôvod elevácie enzýmov a Martinových ťažkostí. Pacient nemal opuchy, diuréza kolísala od 1500 do 1900 ml/deň, moč bol číry, žltej farby, v močovom sedimente sa erytrocyty, leukocyty ani valce nenašli. Renálne funkcie (GF určená podľa Schwartz 120 ml/min, TR 98,9 %) a krvný tlak (121/72 mmHg) boli v referenčnom rozpätí.

Z doterajších údajov o Martinovom prípade môžeme zhrnúť, že akútna infekcia u pacienta s detskou mozgovou obrnou a epilepsiou vyprovokovala v rizikovom „teréne“ preexistujúceho poškodenia pečene prolongované, intenzívnu intravenóznou antiepileptickou terapiou ťažko zvládnuteľné kŕče. Následne sa u Martina zjavila porucha vedomia sprevádzaná výraznou eleváciou aminotrasferáz, kreatínkinázy a myoglobínu. Infekčná, hepatálna, kardiálna a nefrogénna príčina daného stavu sa vylúčila. Pátrali sme ďalej, čo sa mohlo skrývať za Martinovým prípadom. Išlo o chorobu, klinický syndróm alebo kombináciu viacerých patologických stavov? Mohli celý obraz spôsobiť dlhotrvajúce kŕče, lieky či doteraz nepoznané metabolické ochorenie, keďže Martin od útleho detstva trpel závažným neurologickým postihnutím?

Klinická interpretácia Martinovho stavu núka viaceré alternatívne vysvetlenia. Jedným z nich je logický predpoklad, že prolongované kŕče podnietili vznik rabdomyolýzy, ktorá následne vyvolala vzostup aminotrasferáz, myoglobínu, laktátdehydrogenázy i kreatínkinázy.

Rabdomyolýza je klinický a biochemický syndróm charakterizovaný nekrozou buniek priečne pruhovaného svalstva s uvoľnením tzv. „vnútro svalových komponentov“ do cirkulácie. Ide najmä o myoglobín, draslík, puríny, fosfor, tromboplastín a kreatín. Na druhej strane, do poškodenej svalovej bunky vstupuje voda a NaCl, čo môže viesť k hypovolémii až šokovému stavu. Influx kalcia do myocytov má za následok hypokalcémiu. Závažnosť syndrómu kolíše od asymptomatickej elevácie svalových enzýmov v sére až po život ohrozujúce prípady rabdomyolýzy, ktoré sú spojené s extrémnym zvýšením svalových enzýmov, závažnou elektrolytovou dysbalanciou a akútnym zlyhaním obličiek (4).

Príčiny vzniku ako i rozsah rabdomyolýzy sú značne variabilné, v rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné zohľadniť vek pacienta (tabuľky 1 a 2). Rabdomyolýza môže byť traumatická alebo netraumatická. Najčastejšou je traumatická rabdomyolýza u starších detí vyvolaná kompresiou priečne pruhovaného svalu. V predškolskom veku rabdomyolýzu často vyvolávajú infekcie vírusového pôvodu. Medzi ďalšie príčiny netraumatickej rabdomyolýzy patria metabolické a zápalové myopatie, **prolongované kŕče**, hyper- resp. hypotermia, lieky, toxíny, elektrolytové abnormality, endokrinopatie a veľká skupina metabolických chorôb (1, 7).

Vychádzajúc zo širokého spektra horeuvedených etiologických faktorov možno predpokladať, že u nášho pacienta **spúšťajúcim faktorom rabdomyolýzy boli prolongované epileptické**

Tabuľka 1. Príčiny rabdomyolýzy

Ischémia končatiny
Hypoxia
Trauma
• crush syndróm • zásah elektrickým prúdom • masívne popáleniny • prolongovaná imobilizácia
Teplné poranenia
• hypertermia • hypotermia • malígna hypertermia • neuroleptický malígny syndróm
Nadmerná svalová práca
• namáhavé cvičenie (napr. maratón) • prolongované kŕče – status epilepticus
Infekcie
• vírusové – influenza, HIV, CMV, EBV, HSV • bakteriálne – legionella, salmonella, streptococcus
Endokrinopatie
• ochorenia štítnej žľazy • diabetická ketoacidóza
Elektrolytové abnormality
• hyponatriémia • hypernatriémia • hypokaliémia • hypofosfatémia
Lieky a toxíny
Poruchy metabolizmu svalov
Systémové ochorenia spojiva
• polymyozitída • dermatomyozitída
Iné

kŕče. Dokumentuje to klinický priebeh, keď pár dní po ústupe kŕčov sérové koncentrácie enzýmov poklesli. Vírusovú myopatiu vylúčil neurologický nález a vysoké hodnoty CRP (2, 8).

Diagnostika

Diagnostika rabdomyolýzy sa opiera o nález zvýšených svalových enzýmov a myoglobínúrie, pretože samotné svalové poškodenie môže byť klinicky nemé, rovnako ako to bolo v prípade nášho pacienta Martina. Klasická triáda príznakov (svalová slabosť, myalgia a tmavý moč) sa vyskytuje u menej ako polovici pacientov (3).

V laboratórnom obraze dominuje zvýšený myoglobín, kreatínkináza, laktátdehydrogenáza, aminotransferázy a aldoláza v krvi. Plazmatická koncentrácia myoglobínu rapídne stúpa už

počas svalového poškodenia. Myoglobín zo séra však pomerne rýchlo mizne a do šesť hodín po ataku sa môže jeho plazmatická koncentrácia úplne upraviť. Pre myoglobínúriu je typický červeno sfarbený močový supernatant (nie sediment!), ktorý sa objaví až po prekročení reabsorbčnej kapacity proximálneho tubulu pre myoglobín, t.j. pri sérových koncentráciách myoglobínu nad 1500 µg/l (8). Relatívne „nízka“ myoglobínémia u nášho pacienta (409 µg/l) vysvetľuje, prečo Martinov moč bol svetlý a nie červený, ako je charakteristické pre plne rozvinutý obraz rabdomyolýzy, a tiež skutočnosť, že močový sediment bol „prázdny“, bez myoglobínových valcov.

Rovnako kreatínkináza stúpa krátko po svalovom infulte a v priebehu 3 až 5 dní klesá. U Martina sme zachytili hladinu kreatínkinázy zrejme už v štádiu jej pozvoľného poklesu (209 µkat/l), keďže pacienta sme prijali na kliniku 2 dni po rozvoji prolongovaných epileptických kŕčov. Vo všeobecnosti sa vysoká kreatínkináza považuje za hlavné riziko vzniku akútneho zlyhania obličiek. Niektorí autori uvádzajú, že u viac ako polovici pacientov s kreatínkinázou nad 250 µkat/l sa rozvinulo akútne zlyhanie obličiek (5). Túto klinickú skúsenosť potvrdzuje aj prípad Martina, u ktorého sme pri hodnote kreatínkinázy 209 µkat/l nezaznamenali poruchu renálnych funkcií.

Liečba

Liečba rabdomyolýzy sa opiera o kauzálnu opatrenia zamerané na odstránenie vyvolávajúcej príčiny a urgentné doplnenie plazmatického objemu, ktoré môže predísť akútnemu zlyhaniu obličiek. Každý pacient s rabdomyolýzou si vyžaduje intenzívne klinické a laboratórne monitorovanie zahrňujúce EKG, pravidelné meranie krvného tlaku, event. podľa stavu aj meranie centrálného žilového tlaku, zavedenie močového katétra a meranie hodinovej diurézy. V krvi je potrebné kontrolovať ureu, kreatinín, kyselinu močovú, ionogram (Na, K, Cl, P, Ca), glukózu, svalové enzýmy, krvný obraz a koagulačné parametre. Základným terapeutickým postupom pri rabdomyolýze, ak dieťa močí, je **dostatočná hydratácia** (3 l/m²/24 hod.), **forsírovaná alkalická diuréza** (pH moču nad 6,5 môže výrazne znížiť toxicitu myoglobínu na obličky) a **liečba pridružených komplikácií**.

Tabuľka 2. Lieky a toxíny vyvolávajúce rabdomyolýzu

Alkohol	Intibitori HMG-CoA reduktázy
Amfetamín	Izopropranolol
Amfotericin B	Kofeín
Anestetiká	Kokaín
Antihistaminiká	Kortikosteroidy
Antidepresíva	LSD
Barbituráty	Metanol
Otrava CO	Neuroleptiká
Cyklosporín	Salicyláty
Extáza	Statíny
Erytromycín	Teofylín
Fibráty	Toluén
Heroín	Zidovudin

U pacientov s rozvinutým akútnym zlyhaním obličiek je indikovaná dialýza do obnovenia renálnych funkcií. Progresia do terminálneho štádia chronickej obličkovej choroby je vzácna (3, 4, 6).

Rabdomyolýza u detí nie je zriedkavá, vždy na ňu treba myslieť pri červenom moči a zvýšených svalových enzýmoch! Môže však prebiehať aj subklinicky s tranzientnou eleváciou enzýmov, ako to bolo v prípade nášho pacienta.

Literatúra

1. Hoffmann GF. Dedičné metabolické poruchy. Praha: Grada 2006: 247–271.
2. Huerta-Alarín et al. Rhabdomyolysis in children. Critical Care 2005; 9: 158.
3. Gerber-Vecsey K. Rhabdomyolysis. Current Pediatric Therapy. Philadelphia, Saunders Elsevier 2004: 190–194.
4. Miller M. Rhabdomyolysis. UpToDate 2007.
5. Oh MS. Does serum creatinin rise faster in rhabdomyolysis? Nephron 1993; 63: 255.
6. Rees L. Rhabdomyolysis. Paediatric Nephrology (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics). New York, Oxford University Press 2007: 378–379.
7. Sailer Ch, Wasner S. Rhabdomyolysis. Differential diagnosis in pocket. Börm Bruckmeier Publishing 2002: 322–323.
8. Souček M. Akútni selhání ledvin u kriticky nemocných pacientů s rhabdomyolýzou. Interní med. 2005; 8: 489–491.

MUDr. Kristína Kubejová

1. Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
kristina.kubejova@yahoo.com