

Rhabdomyolýza jako projev vrozené poruchy energetického metabolismu u dvouletého chlapce

MUDr. Štěpán Rucki, CSc.¹, MUDr. Eva Hrubá²

¹Dětské oddělení Nemocnice Třinec, p. o.

²Ústav dědičných metabolických poruch, VFN a 1. LF UK, Praha

Prezentujeme kazuistiku dvouletého chlapce s recidivujícími epizodami rhabdomyolýzy. Při metabolickém vyšetření v Ústavu dědičných metabolických poruch (ÚDMP) bylo u pacienta vysloveno podezření na poruchu beta-oxidace mastných kyselin (BOX MK) s dlouhým řetězcem. Výsledky dalších speciálních vyšetření na úrovni enzymů i genu vedly ke stanovení diagnózy deficitu mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP). V diskuzi jsou v přehledu uvedeny jednotlivé příčiny rhabdomyolýzy, její klinické projevy, diagnostický přístup i léčba.

Klíčová slova: rhabdomyolýza, beta-oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem, deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu.

Rhabdomyolysis as the manifestation of in born energy metabolism error in 2-year-old boy

A case report of 2-year-old boy with relapsing episodes of rhabdomyolysis is presented. The disorder of beta-oxidation of long chain fatty acid was presumed by the metabolic testing at the Institute of Inherited Metabolic Disorders. The results of further special testing on the level of enzymes and gene activities led to the diagnosis of the mitochondrial trifunctional protein (MTP) deficit. Various causes of rhabdomyolysis, its clinical manifestation, diagnostic approach and treatment are listed at a glance in the discussion.

Key words: rhabdomyolysis, beta-oxidation of long chain fatty acid, mitochondrial trifunctional protein deficiency.

Pediatr. praxi 2014; 15(1): 38–41

Úvod

Při rhabdomyolýze dochází k rozpadu buněk příčně pruhovalých (kosterní) svaloviny. Příčiny tohoto stavu jsou velmi různorodé. Jejich společným jmenovatelem je porucha integrity buněčné membrány svalové buňky v důsledku jejího přímého poškození toxikami nebo následkem energetické deplece v myocytech. Při rozpadu buňky dochází k uvolnění většího množství draslíku, urátů a celé řady intracelulárních proteinů, jako jsou např. kreatinkináza, aldoláza, laktátdehydrogenáza, aspartátaminotransferáza a myoglobin. Zvláště myoglobin může, pro velikost své molekuly a zřejmě i přímé toxické působení, poškodit ledvinové kanálky a způsobit akutní tubulární nekrózu s rozvojem akutního selhání ledvin (1). Rychlá a správná diagnóza je důležitá pro zahájení adekvátní a promptní léčby, která umožňuje uplatnění reparačních mechanismů příčně pruhovalého svalstva a tím poskytuje šanci na poměrně dobrou prognózu.

Kazuistika

První manifestace onemocnění

Chlapec ve věku 2 let a 4 měsíců byl hospitalizován s krátkodobou anamnézou zvracení, průjmu a subfebrilních teplot. V rodinné anamnéze nebyl zachycen výskyt závažných onemocnění, včetně neuromuskulárních. V osobní anamnéze proběhla v 1,5 roce života kontuze lži. S respiračními afektivními záchvaty byl sledován v neuro-

logické ambulanci, pro které bylo v 17 měsících života natočeno EEG a v 18 měsících provedeno CT mozku, obojí s normálním nálezem.

Při přijetí byla zjištěna mírná až střední elevace aminotransferáz, AST 5,15 μ kat/l (norma do 0,63) a ALT 1,21 μ kat/l (norma do 0,6). Při kontrole cca za 12 hodin dochází k enormnímu vzestupu aminotransferáz – AST 54,8 μ kat/l a ALT 11,57 μ kat/l. Při sonografickém vyšetření břicha byla zjištěna mírná hepatomegalie. Při doplnění vyšetření amoniaku v krvi byla zachycena mírná hyperamonemie 92 μ mol/l (norma do 72). Pro převahu elevace AST nad ALT bylo doplněno vyšetření svalových enzymů v séru a zjištěna jejich enormní elevace – kreatinkináza až 1 853 μ kat/l (norma do 3,24) a myoglobin 6 992 μ g/l (norma 28–72).

Při neurologickém vyšetření byla zjištěna pouze svalová hypotonie. Echokardiografické vyšetření prokázalo fyziologickou kontraktilitu srdečního svalu s normální funkcí levé komory. Při EKG vyšetření byl detekován sinusový rytmus bez patologických změn v repolarizační fázi.

Pro nález „krve“ v moči při vyšetření Clinitestem (který nespecificky detekuje pseudoperoxidázovou reakci vyvolanou přítomností hemoglobinu nebo myoglobinu) a při současně absenci erytrocyturie v močovém sedimentu jsme předpokládali myoglobinurii, a proto byla zahájena zvýšená rehydratace s intravenózním příjmem tekutin až na 3 000 ml/m²/24 hodin a alkalizace moči bikarbonátem sodným.

Sledovaná hodinová diuréza byla dostatečná a funkce ledvin zůstávaly v normě. Dítě bylo respiračně suficientní, sledované vitální funkce, včetně SpO₂, byly fyziologické, stejně jako hladiny krevních plynů i laktátu v krvi.

Přetrvával však stav somnolence a hypotonie, který ještě mírně progredoval. Chlapec byl proto přeložen na specializované pracoviště dle spádu, kde při podpůrné léčbě došlo k postupné normalizaci jak klinického stavu, tak svalových enzymů ad integrum. Odtud také byly zaslány vzorky moči, krevní sérum a suché krevní kapky na novorozeneckém screeningovém krevním papírku (kp) do biochemické laboratoře ÚDMP. Výsledky metabolického vyšetření, včetně profilu acylkarnitinů v krvi při vyšetření metodou tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) a profilu organických kyselin v moči při vyšetření plynovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií (GC/MS), byly bez specifických odchylek. Na základě neurologického nálezu byl stav diagnosticky uzavřen jako parainfekční myozitida s kvadruparézou periferního typu na podkladě klinicky se rozvíjející polyneuropatie, nejpravděpodobněji hereditární motoricko-senzorické neuropatie II. typu.

Další projevy a stanovení diagnózy

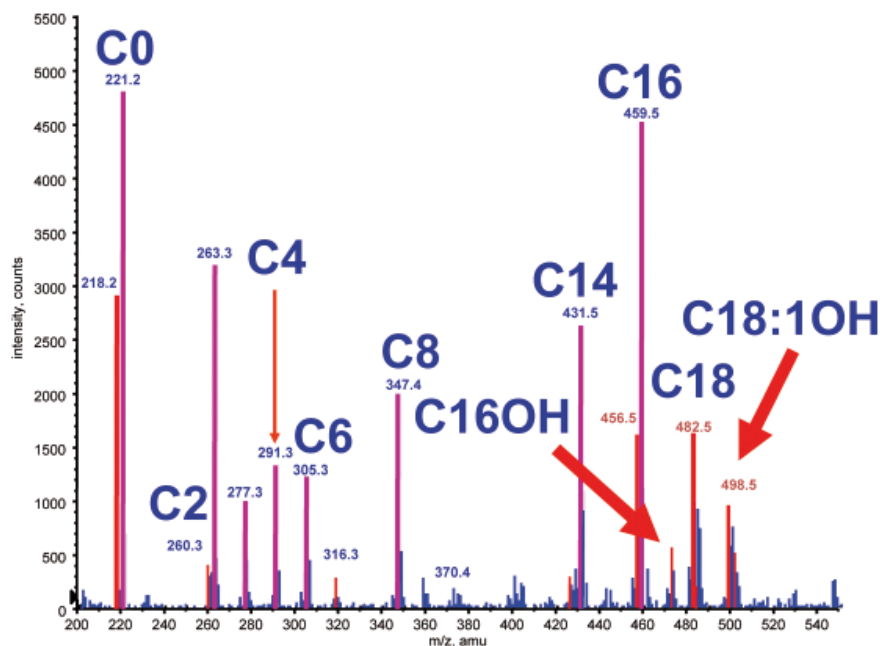
Zhruba za 1,5 měsíce byl chlapec přijat opět na naše dětské oddělení s anamnézou zvracení, průjmu, bolesti a slabosti dolních končetin. Opět byly zachyceny velmi výrazné laboratorní známky

svalového poškození (kreatinkináza 284 $\mu\text{kat/l}$, myoglobin 9 108 $\mu\text{g/l}$). Dítě bylo po domluvě přeloženo na Kliniku dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze, kde ve spolupráci s ÚDMP proběhlo opakované metabolické vyšetření. Na základě vyšetření profilu acylkarnitinů v kp metodou MS/MS (obrázek 1) a vyšetření profilu organických kyselin v moči bylo vysloveno podezření na poruchu beta-oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem – deficit aktivity 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD) nebo MTP. Toto podezření bylo podpořeno výsledkem speciálního vyšetření enzymů spirály mitochondriální BOX MK v lymfocytech, které prokázalo sníženou beta-oxidaci mastných kyselin s delším řetězcem. Vzhledem k negativnímu výsledku molekulárně genetického vyšetření v laboratoři DNA diagnostiky v ÚDMP, zaměřené na detekci prevalentní mutace v genu pro LCHAD, byla u chlapce provedena kožní biopsie a založena tkáňová kultura fibroblastů. Enzymologické vyšetření ve fibroblastech na spolupracujícím zahraničním pracovišti v Holandsku prokázalo deficity aktivit LCHAD i 3-ketothiolázy pro mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, které jsou součástí tzv. mitochondriálního trifunkčního proteinu, enzymového komplexu uloženého na vnitřní mitochondriální membráně, a potvrdilo tak diagnózu deficitu MTP u pacienta.

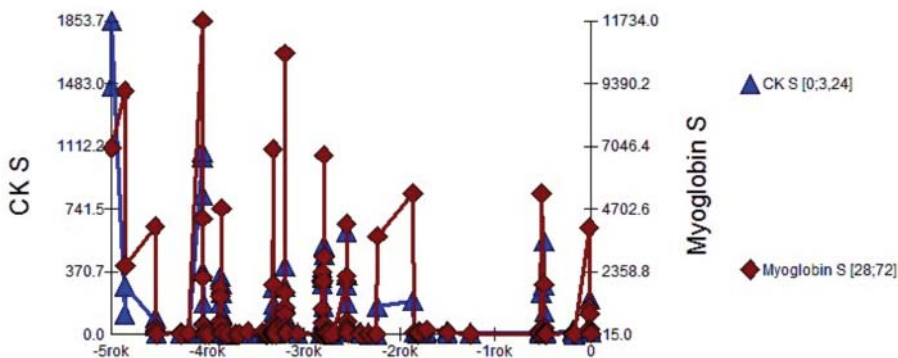
Léčba této poruchy je založena na prevenci hladovění a zajištění dostatečného energetického příjmu i při stavech zvýšené zátěže organismu (horečka, infekce, fyzická námaha, stres). Dieta s vysokým obsahem sacharidů až na 65–75 % celkového energetického příjmu je doplněná podáváním nevařeného škrobu jako pomalu se uvolňující formy glukózy zejména k překlenutí intervalu nočního lačnění. Strava s omezením tuků na 20–25 % celkového energetického příjmu je obohacena MCT oleji (mastné kyseliny se střední délkou řetězce), které umožní BOX MK pod metabolickým blokem, a esenciálními mastnými kyselinami, jako jsou např. omega-3 mastné kyseliny. Bílkoviny tvoří ve stravě 8–10 % energetického příjmu. Při akutních onemocněních je nutný parenterální přívod glukózy rychlostí dle věku pacienta a výsledku monitorování glykemie a laktátu v krvi. Nezbytné je i průběžné laboratorní sledování jaterních a svalových enzymů, vnitřního prostředí s ionty a funkce ledvin.

Cílem těchto opatření je zabránit jakémukoliv hladovění, které by vedlo k využívání mastných kyselin jako zdroje energie a tím k hromadění toxických metabolitů nad enzymatickým blokem a nedostatečné tvorbě energie. Stav

Obrázek 1. Typický profil acylkarnitinů v krvi u pacienta s deficitem LCHAD/MTP



Obrázek 2. Elevace kreatinkinázy (v $\mu\text{kat/l}$) a myoglobinu ($\mu\text{g/l}$) v séru v průběhu epizod rhabdomyolýzy u sledovaného pacienta



chlapce je pečlivě monitorován rodiči a při atakách zvracení, slabosti končetin, bolesti břicha nebo změně chování je provedeno orientační vyšetření moči papírkem. V případě, že se nedaří zajistit dietu a režimová opatření, je nutné urychlené laboratorní vyšetření a hospitalizace se zajištěním výše uvedené léčby.

Chlapec doposud během téměř pětiletého období sledování prodělal celkem 15 epizod rhabdomyolýzy. Na obrázku 2 jsou znázorněny vzestupy kreatinkinázy a myoglobinu v průběhu sledovaného období. Při dodržování dietních a režimových opatření jsou epizody rhabdomyolýzy (zvláště při interkurentních infektech) méně časté a méně intenzivní.

Diskuze

Rhabdomyolýza může být vyvolána řadou příčin, které lze rámcově rozdělit na *získané* a *vrozené* (tabulky 1 a 2). Každá taková klasifika-

ce má však svá omezení, navíc jednotlivé příčiny se mohou vzájemně kombinovat (2).

U většiny pacientů s rozvojem rhabdomyolýzy se nejedná o primární neuromuskulární onemocnění či metabolickou poruchu. Rozpad buněk je vyvolán působením extrémních zevních podmínek, jako např. nadměrnou fyzickou námahou, traumatem, ischemií nebo některými toxiny.

Základním charakteristickým rysem rhabdomyolýzy hereditárního původu jsou recidivující epizody myoglobinurie vyvolané lačením, fyzickou zátěží nebo infekcí. Kosterní svaly využívají k pokrytí svých nároků energii pocházející z metabolismu glykogenu, glukózy nebo mastných kyselin. Metabolické myopatie vznikají na podkladě poruch v těchto oblastech metabolismu. V posledních letech je možné přiřadit stále více nejasných epizod rhabdomyolýzy ke konkrétním poruchám energetického metabolismu, takže oblast tzv. „idiopatické myoglo-

Tabulka 1. Získané příčiny rhabdomyolýzy (podle 2)**Toxiny**

- léky (statiny, fibráty, kortikoidy, fenytoin, sukcinylocholin aj.)
- drogy (kokain, toluen aj.)
- alkohol
- jedy hadí, členovců aj.

Excesivní svalová námaha

- nadměrná sportovní aktivita u netrénovaných jedinců
- status epilepticus
- status asthmaticus
- elektrický šok

Přímé poškození svalů

- crush-syndrom
- popálenina, omrzlina, úder blesku
- dlouhá imobilizace
- týrání

Ischemie

- komprese
- cévní uzávěr
- diseminovaná intravaskulární koagulace

Endokrinní porucha

- diabetická ketoacidóza
- non-ketotické hyperosmolární kóma
- hypotyreóza

Poruchy metabolismu vody a minerálů

- hyponatremie
- hypokalemie
- hypofosfatemie

Infekce

- bakteriální: legionella, salmonella, streptokoky aj.
- virové: influenza A, B, adenoviry, coxackie viry aj.
- jiné: aspergillus, candida, mykoplasma aj.

Extrémní vzestup teploty

- toxický šokový syndrom
- přehřátí, teplota
- maligní neuroleptický syndrom

Zánětlivé myopatie

- polymyozitida
- dermatomyozitida
- vaskulitidy

binurie“ se stále zužuje. Některé z těchto příčin jsou uvedeny v tabulce 2.

Deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP), který byl diagnostikován u prezentovaného pacienta, je onemocnění z poruchy BOX MK s dlouhým řetězcem s autosomálně recesivní dědičností. Mitochondriální BOX MK je proces s opakujícími se cykly dehydrogenace, hydratace, dehydrogenace a thiolázy, při kterém se v mitochondriích oxidují mastné kyseliny a tím se zkracuje jejich řetězec za uvolňování acetyl-CoA (obrázek 3). Ten je dále oxidován v Krebsově cyklu nebo použit k tvorbě ketolátů. BOX MK je tak přímým zdrojem energie pro srdeční a svalovou tkáň a v játrech zdrojem ketolátů pro energetické zajištění funkce CNS a významně se podílí na zajištění energetických potřeb organismu při hladovění. Enzymy mitochondriálního BOX tvoří sady

pro MK s dlouhým, středním a krátkým řetězcem a jejich specifita pro určitou délku uhlíkatého řetězce MK se částečně překrývá. MTP je vázán k vnitřní mitochondriální membráně a obsahuje aktivitu 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy (LCHAD), 2-enoyl-CoA hydratázy a 3-ketoacyl-CoA thiolázy (LCKAT) mastných kyselin s dlouhým řetězcem. MTP je složen ze 4 alfa a 4 beta podjednotek ($\alpha_4\beta_4$). Geny (*HADHA*, *HADHB*) pro alfa i beta podjednotku MTP jsou uloženy na 2. chromozomu. Izolovaný deficit LCHAD je způsoben mutacemi v *HADHA* genu a je daleko častější než deficit MTP. Obě onemocnění nelze na základě klinického průběhu od sebe odlišit.

Klinická manifestace onemocnění vykazuje značnou variabilitu, která je podmíněna i mutacemi v α a β podjednotkách enzymu. Podle klinického průběhu se rozlišují tři fenotypy:

- závažná novorozenecká letální forma se syndromem náhlého úmrtí (SIDS) a kardiomyopatií
- infantilní forma s hepatálním postižením a atakami Reye-like syndromu (porucha vědomí, hyperamonemie, hepatopatie, hypoglykemie)
- mírnější pozdní forma s nástupem v dospělosti a převážně svalovým postižením (3).

U většiny pacientů dochází postupně i k rozvoji pigmentové retinopatie. Epizody rhabdomyolýzy, svalové slabosti a myoglobinurie jsou často provokované fyzickou zátěží, lačením či infekcí. Kromě toho bývají často přítomny známky progresivní periferní neuropatie převážně na dolních končetinách. Hladina kreatinkinázy je během atak výrazně zvýšená, v meziobdobí jsou hladiny normální, nebo jen lehce zvýšené (4). Hlavním rizikem je respirační selhání na podkladě svalové slabosti, které se vyskytuje až u 45 % pacientů (5).

Rhabdomyolýza se projevuje širokým spektrem klinických projevů – od asymptomatického průběhu po život ohrožující stav. Může se manifestovat svalovými projevy s myoglobinurií, systémovými příznaky a komplikacemi způsobenými postižením jiných orgánů. Rozpad svalových buněk se často projevuje jako myalgie, hypotonie nebo přechodná chabá paréza, jindy jako otok, ztuhnutí či svalová kontraktura. Mohou být postiženy všechny skupiny příčné pruhované svalstva, včetně patra, hltanu, hrudníku i břicha. Regenerační kapacita příčné pruhované svaloviny je velmi dobrá, a proto příznaky samovolně odeznívají v horizontu několika dnů či týdnů. K systémovým příznakům fulminantní rhabdomyolýzy patří teplota, nevolnost, tachykardie,

Tabulka 2. Vrozené příčiny rhabdomyolýzy (podle 2)**Porucha metabolismu mastných kyselin**

- primární karnitinová deficience (CUD)
- deficit karnitinacylkarnitin translokázy (CACT)
- deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)
- deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (VLCAD)
- deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)
- deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP)

Glykogenózy

- GSD V (deficit myofosforylázy) aj.

Mitochondriální poruchy

- deficit koenzymu Q10
- poruchy respiračního řetězce

Svalová onemocnění

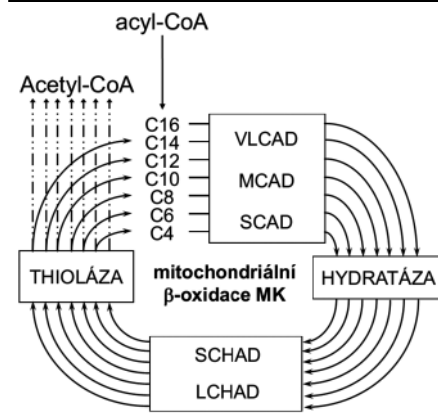
- dystrofinopatie
- myotonia congenita
- myotonická dystrofie aj.

Onemocnění s rizikem maligní hypertermie

- central core disease
- familiární maligní hypertermie aj.

Různé genetické syndromy

- autosomálně dominantní myoglobinurie
- deficit myoadenylátdeaminázy
- deficit glukozo-6-fosfát dehydrogenázy
- idiopatická rhabdomyolýza

Obrázek 3. Spirála BOX MK

bolesti břicha, nauzea a zvracení. V některých případech se mohou objevit i známky encefalopatie s poruchami vědomí a změnou chování. K hlavním komplikacím rhabdomyolýzy patří srdeční zástava, kompartment syndrom (komprese cév a nervů v důsledku svalových otoků) a akutní selhání ledvin. Na vzniku srdeční zástavy se většinou podílí akutní hyperkalemie, často potencionovaná ještě možnou hypokalcemií. Na srdeční zástavě u poruch beta-oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem se může podílet toxický arytmogenní efekt dlouhých acylkarnitinů nahromaděných nad metabolickým blokem. Exaktní patogeneze akutního selhání ledvin není zcela jasná – většinou se uvádí přímé toxické

působení myoglobinu nebo tubulární obstrukce precipitáty pigmentových krystalů.

Diagnostický postup u rhabdomyolýzy je možné rozdělit do tří kroků: průkaz laboratorních známek rhabdomyolýzy (elevace kreatininkinázy, myoglobinu a dalších ukazatelů svalového poškození v séru, přítomnost myoglobinurie), zhodnocení rizika akutního selhání ledvin a prevence dalších komplikací (monitorování hladin elektrolytů v séru, sledování funkce ledvin, bilance diurézy a sledování pH moči) a hledání případného základního onemocnění, pokud tato příčina není zjevná, zvláště v případech recidivujících epizod.

Léčba spočívá v podpůrných opatřeních u akutních projevů a v eliminaci vyvolávající příčiny. Akutní terapie je zaměřena především na prevenci a léčbu akutního selhání ledvin a korekci případné iontové dysbalance. Hlavním cílem léčby je udržení dostatečného cirkulujícího objemu a adekvátní diurézy. Za tímto účelem se doporučuje podání izotonických roztoků krystaloidů, nejlépe fyziologického roztoku. V doporučeních se objevuje také podání diuretik (mannitolu či furosemidu), i když jejich účinnost v této indikaci může být sporná. Stejně tak je sporné doporučení týkající se alkalizace moči pomocí intravenózního podání bikarbonátu sodného s cílem zvýšit pH moči na 6,5 a více, což má teoreticky snížit toxické působení myoglobinu na renální tubuly. Výsledky některých studií ukazují, že u pacientů s dobrou diuretickou odpovědí na rehydratační léčbu je provádění alkalizace moči zbytečné (1). V případech těžké hyperkalemie nebo acidózy je nutná dialýza. Stejně tak je indikací k dialýze uremická encefalopatie (2).

Pokud je rhabdomyolýza vyvolána zevní nou, je důležité její odstranění. V případech pů-

sobení toxinu je nutná jeho eliminace – výplach žaludku v prvních 1–2 hodinách po požití, podání aktivního uhlí, dialýza nebo jiné eliminační metody.

V případech průkazu poruchy energetického metabolismu ovlivňují pozitivně průběh onemocnění a výskyt recidiv dietní a režimová opatření – prevence lačnění a nadměrné fyzické námahy, časté jídlo, úprava složení stravy – snížení příjmu tuků a zvýšený příjem sacharidů a nevařeného škrobu, případně podávání doplňků stravy jako např. omega-3 mastné kyseliny, někdy karnitin. Tato dietní léčba je vedená ve specializovaných metabolických centrech, kde jsou tito pacienti sledováni a léčeni. V akutních případech může průběh ataky rhabdomyolýzy příznivě ovlivnit aplikace 10% glukózy s ionty, která doplní energetické zásoby v postižených buňkách a zamezí tak potřebě využít jako zdroj energie beta-oxidaci mastných kyselin.

Závěr

Rhabdomyolýza může být vyvolána celou řadou mechanismů a příčin, které se mohou vzájemně kombinovat. Spektrum klinické manifestace je široké – od subklinického průběhu po život ohrožující projevy se systémovými příznaky a komplikacemi v podobě akutního selhání ledvin a srdeční zástavy. Při opakovaných epizodách rhabdomyolýzy je nutno pomýšlet na dědičně podmíněnou metabolickou poruchu. Stanovení včasné a správné diagnózy, a tím i brzké zahájení adekvátní terapie, může být, jak dokládá naše kazuistika, závislé na metabolickém vyšetření provedeném v atace obtíží. Spolupráce mezi klinickými pracovišti a specializovanými diagnostickými centry je proto nezbytná.

Mezi vzácné příčiny rhabdomyolýzy patří některé poruchy mitochondriální beta-oxidace mastných kyselin. Deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu je onemocnění z poruchy tvorby energie beta-oxidací mastných kyselin s dlouhým řetězcem a ve své mírnější formě se může projevovat epizodami rhabdomyolýzy s pomalu progredující neuropatií.

Poděkování

Tato práce byla podpořena projektem RVO-VFN64165 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Literatura

1. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Netter J Med* 2009; 67(9): 272–283.
2. Haug V, Korinthenberg R. Rhabdomyolysse und Myoglobinurie – verschiedene Manifestationen des gleichen Phänomens. *Diagnostik und Therapie. Pädiatrische Praxis*, 2008; 71(3): 499–514.
3. Spiekeroetter U, Khuchua Z, Yue Z, et al. General mitochondrial trifunctional protein (TFP) deficiency as a result of either alpha- or beta-subunit mutations exhibits similar phenotypes because mutations in either subunit alter TFP complex expression and subunit turnover. *Pediatr Res* 2004; 55: 190–196.
4. Ibdah JA, Tein I, Dionisi-Vici C, et al. Mild trifunctional protein deficiency is associated with progressive neuropathy and myopathy and suggests a novel genotype-phenotype correlation. *J Clin Invest* 1998; 102(6): 1193–1199.
5. Eskelin P, Tyni T. LCHAD and MTP Deficiencies – Two disorders of mitochondrial fatty beta-oxidation with unusual features. *Current Pediatric Reviews*, 2007; 3(1): 53–59 (7).

Článek doručen redakci: 24. 11. 2013

Článek přijat k publikaci: 8. 1. 2014

MUDr. Štěpán Rucki, CSc.

*Dětské oddělení Nemocnice Třinec
Kaštanová 268, 739 61 Třinec
stepan.rucki@seznam.cz*

