



Cykl „Przypadek kliniczny” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Michała Mysliwca,  
Kierownika Kliniki Nefrologii i Transplantologii UM w Białymstoku

## 43-letni pacjent z zaburzeniami czynności nerek i stanem padaczkowym

dr n. med. Joanna Kabat-Koperska

dr n. med. Edyta Golembiewska

prof. dr hab. med. Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM, Szczecin

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 8(185): 81-84

**43**-letni rolnik późną jesienią (druga połowa listopada) został skierowany z oddziału wewnętrznego szpitala rejonowego na oddział intensywnej terapii (OIT) z rozpoznaniem stanu padaczkowego niejasnego pochodzenia. Do szpitala rejonowego trafił z objawami osłabienia, zawrotami głowy, drżeniami mięśniowymi oraz niepokojem psychoruchowym z towarzyszącymi omamami słuchowymi i wzrokowymi. Mężczyzna od 1,5 roku jest leczony z powodu nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem enalaprylu w monoterapii. Z wywiadu wiadomo, iż pacjent jedną lub dwie doby wcześniej opryskiwał pole preparatami Funaben T (preparat grzybobójczy zawierający 45% tiuramu oraz 20% karbendazymu) i Decis Prime 415 EC (insektycyd zawierający chloropiryfos, deltametrynę), będąc pod wpływem alkoholu. Preparaty użyte do oprysków należą do IV grupy toksyczności, a pacjent nie przestrzegał zalecanych środków ostrożności. Na OIT obserwowano u niego nawracające drgawki, hipertermię (40°C) i oligurię. Mężczyzna stracił przytomność. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono bardzo wysoką aktywność kinazy kreatynowej (CK – *creatine kinase*) – 242 800 j./l, izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej MB (CK MB) – 2800 j./l, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT – *aspartate aminotransferase*) – 2600 j./l, aminotransferazy alaninowej (AlAT – *alanine aminotransferase*) – 282 j./l oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH – *lactate dehydrogenase*) – 4510 j./l. W tomografii komputerowej mózgu nie wykazano zmian patologicznych. Z powodu następnej niewydolności krążeniowo-oddechowej chory był zaintubowany i wentylowany mechanicznie, a ponadto trzeba było u niego zastosować katecholaminy (dopaminę i noradrenalinę) we wlewie dożylnym. W leczeniu drgawek zastosowano tiopental, karbamazepinę i fenytoinę. Oliguria utrzymywała się mimo nawadniania i forsowania diurezy. Rozpoznano ostrą niewydolność nerek i zastosowano codzienną hemodializę. Po kilku dniach chory odzyskał przytomność i wydolność oddechowo-krążeniową, lecz wystąpiły u niego objawy czterokończynowego niedowładu z przewagą po stronie prawej oraz cechy krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (w rektosigmoidoskopii stwierdzono guzki krwawnicze I-II<sup>o</sup>). Po tygodniowym pobycie na OIT chory został przekazany do kliniki nefrologii w ce-

lu dalszego leczenia. Obserwowano obrzęki kończyn górnych i dolnych, postępującą słabość i zaniki mięśni. Z powodu utrzymujących się wysokich parametrów azotemii oraz skąpomoczu u pacjenta nadal konieczna była dializoterapia. W badaniu ogólnym moczu uwagę zwracało jego czerwone zabarwienie, a w badaniu gazometrycznym – częściowo wyrównana kwasica metaboliczna. Z powodu niedokrwistości (HCT [hematokryt] – 24%, RBC [liczba krwinek czerwonych] – 2,65 T/l, stężenie HGB [hemoglobina] – 4,9 mmol/l) przetoczono 3 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Stwierdzono ponadto cechy hiperkatabolizmu białkowego (hipoproteinemia i hypoalbuminemia), obniżone stężenie wapnia całkowitego (1,82 mmol/l) i zjonizowanego, hiperfosfatamię (6,23 mg/dl), hipermagneznię (4,27 mg/dl) oraz hipokaliamię o niewielkim nasileniu (3,48 mmol/l). Stężenie kwasu moczowego i bilirubiny we krwi było w granicach normy, OB wynosił 34 mm/h, a stężenie białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*) wynosiło 140 mg/l. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono obrzęk kory obu nerek, trzustki, stłuszczenie wątroby, a także sporą ilość płynu wokół narządów, pomiędzy pętlami jelita i w miednicy małej. Do leczenia włączono prednizon w dawce początkowej 90 mg/24 h przez 2 tygodnie, następnie zredukowano ją do 60 mg/24 h i ostatecznie do 30 mg/24 h. W trakcie hospitalizacji obserwowano stopniowe zmniejszanie się aktywności CK i CK MB, AspAT i AlAT aż do pełnej normalizacji wartości enzymów w surowicy. W kontrolnych badaniach USG obserwowano zmniejszanie się obrzęku narządów oraz ilości płynu w jamie brzusznej. Z powodu przewlekającej się dysfunkcji mięśni wykonano badanie elektromiograficzne, w którym potwierdzono utrzymujące się cechy aktywnego procesu uszkodzenia mięśni mogące być wynikiem procesu toksycznego lub zapalnego z prawidłowo zachowanym przewodnictwem we włóknach ruchowych nerwów obwodowych. Wykonano również biopsję mięśnia, w której nie stwierdzono istotnych zmian poza ogniskami drobnych zwapnień. Po około miesiącu hospitalizacji obserwowano powolne ustępowanie objawów niedowładu i stopniowy powrót sprawności ruchowej. Po okresie oligurii trwającym około 2 tygodni nastąpił stopniowy wzrost diurezy, z następczą fazą wielomoczu.

Obserwowano też normalizację parametrów czynności nerek. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym, z cechami ustępującego niedowładu czterokończynowego przekazano na oddział rehabilitacyjny w celu dalszego usprawniania ruchowego.

### 1. Najbardziej prawdopodobną przyczyną ostrej niewydolności nerek w opisanym przypadku jest:

- Rabdomioliza
- Toksyczne uszkodzenie nerek
- Hipertermia
- Toksyczne uszkodzenie wątroby
- Hipotonia

Rabdomioliza, czyli proces destrukcji mięśni szkieletowych, jest zespołem objawów, który może prowadzić do zagrożenia życia. Jest też przyczyną ostrej niewydolności nerek, która nie zawsze zostaje w porę rozpoznana.<sup>1</sup> Wśród pacjentów przyjętych do szpitala z różnych przyczyn częstość występowania rabdomiolizy ocenia się na około 0,1%.<sup>2</sup> Natomiast w grupie wszystkich chorych z rozpoznaną ostrą niewydolnością nerek rabdomioliza jest jej przyczyną w 3-8% przypadków.<sup>3</sup> Pierwszymi, lecz nie zawsze występującymi objawami klinicznymi są: ból i obrzęk mięśni kończyn, postępujący niedowład o zmiennej lokalizacji i nasileniu, zaburzenia świadomości, gorączka, ciemne zabarwienie moczu i oliguria.<sup>4</sup> Następstwem rabdomiolizy jest uwalnianie do krwi wielu substancji (mioglobiny, CK, fosforanu kreatyny, AspAT, AlAT, LDH, proteaz, prekursorów kwasu moczowego itp.).<sup>3</sup> Charakterystyczne są też zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. U mniej więcej połowy pacjentów z rozpoznaną rabdomiolizą jako późne powikłanie występuje utrata czynności nerek, a umieralność wśród tych chorych jest znacznie wyższa (51% w przypadku pacjentów z ostrą niewydolnością nerek v. 17% w przypadku pacjentów bez tej choroby).<sup>2</sup> Stosowane środki ochrony roślin nie są typowymi toksynami wywołującymi ostre uszkodzenie nerek. Hipertermia była następstwem rozpadu mięśni (na proces ten wskazywało również wysokie stężenie CRP będące odzwierciedleniem masywnej martwicy tkanki mięśniowej), a nie jego przyczyną. Obserwowany wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy również wynikał z rozpadu mięśni, a nie z uszkodzenia wątroby (większy wzrost AspAT niż AlAT; stężenie bilirubiny było w granicach normy). Nie obserwowano przedłużających się okresów hipotonii, choć podczas pobytu pacjenta na OIT stosowano katecholaminy (dopaminę i noradrenalinę) we wlewie dożylnym w trakcie mechanicznej wentylacji.

### 2. Jakie czynniki mogły przyczynić się do wystąpienia rabdomiolizy?

- Nadużycie alkoholu
- Ekspozycja na zimno
- Stosowanie preparatów ochrony roślin
- Żadne z wyżej wymienionych
- Wszystkie wyżej wymienione

Przyczyny prowadzące do wystąpienia rabdomiolizy najogólniej można podzielić na dwie duże grupy – czynniki traumatyczne i nietraumatyczne (tab.). Rabdomioliza najczęściej jest spowodowana ostrym niedokrwieniem kończyn, długotrwałym unieruchomieniem, nadużyciem alkoholu i leków oraz ekspozycją na zimno. Niejednokrotnie kilka czynników wywołujących chorobę współistnieje ze sobą.<sup>1,4</sup> U chorych przewlekłe nadużywających alkoholu występują zmiany zawartości elektrolitów w mięśniach szkieletowych usposabiające do ich uszkodzenia (wzrost zawartości sodu, chlorków i wapnia, spadek ilości potasu, magnezu i fosforanów).<sup>3</sup> W związku z tym dochodzi do spadku spoczynkowego potencjału przezbłonowego i zmniejsza się ilość ATP (*adenosine triphosphate* – adenozyotrójfosforanów) w mięśniach szkieletowych.<sup>1</sup> U pacjenta, którego przypadek jest opisywany, oprócz nadużycia alkoholu wystąpiła ekspozycja na zimno (mężczyzna opryskiwał pole w drugiej połowie listopada, pozostawał poza domem przez kilka godzin) – stąd bardzo nasilone objawy kliniczne będące wynikiem nałożenia się kilku czynników sprawczych, które mogą prowadzić do rabdomiolizy. Pozostaje sprawą dyskusyjną, czy do wystąpienia zespołu objawów przyczyniło się również nieostrożne stosowanie preparatów ochrony roślin. Oba użyte przez pacjenta preparaty należą do grupy o niskim stopniu toksyczności dla człowieka. Decis Prime 415 EC aplikowany na skórę ogona szczerów powodował zmiany morfologiczne wątroby, nerek, serca i mózgu, ale tylko gdy był stosowany w dużej dawce.<sup>10</sup> Jeśli chodzi o zaprawę Funaben T, w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono podobnych badań. Chloropiryfos (jeden ze składników Decis Prime 415 EC) to jednak inhibitor rozkładu acetylocholino, jest więc neurotoksyczny i nie można jednoznacznie wykluczyć jego potencjalnie szkodliwego wpływu na mięśnie i układ nerwowy.

### 3. Im wyższa aktywność CK w surowicy, tym bardziej prawdopodobne jest zjawisko:

- Rozległego uszkodzenia mięśni
- Ostrej niewydolności nerek
- Zaburzeń jonowych
- Wszystkich wyżej wymienionych
- Stężenie CK nie koreluje z ciężkością procesu chorobowego

We wcześniejszych badaniach dowiedziano, że im wyższa aktywność CK w surowicy (jako wykładnik rozległości uszkodzenia mięśni), tym częściej występuje ostra niewydolność nerek i ciężkie zaburzenia wodno-elektrolitowe.<sup>2</sup> Wzrost aktywności CK co najmniej 5-krotnie przekraczający górny limit wartości referencyjnych stanowi najważniejsze biochemiczne kryterium rozpoznawcze rabdomiolizy (co najmniej 98% aktywności przy pada na izoenzym MM). Wzrost aktywności takich enzymów, jak AspAT, AlAT, LDH, charakteryzuje znacznie mniejsza przydatność diagnostyczna. Podczas masywnego rozpadu mięśni oprócz CK uwolniona zostaje w dużych ilościach mioglobina, która w kwaśnym środowisku moczu tworzy wałeczki w kanalikach

nerkowych. Mioglobina działa toksycznie na komórki kanalików nerkowych, uwalniając żelazo pobudza tworzenie wolnych rodników oraz wywołuje skurcz wewnątrznerkowych naczyń krwionośnych poprzez „wymiatanie” tlenu azotu.

#### 4. Ogniska zwapnień stwierdzone w biopsji mięśnia były skutkiem:

- a. Choroby zapalnej mięśni
- b. Precypitacji soli wapniowych w mięśniach szkieletowych
- c. Hipofosfatemii w przebiegu lizy mięśni
- d. Hiperkaliemii typowej dla ostrej niewydolności nerek
- e. Nie były związane z procesem rabdomiolizy

Biopsja mięśnia potwierdziła rozpoznanie rabdomiolizy (stwierdzone ogniska zwapnień). Na jej podstawie wykluczono natomiast możliwość nakładającej się choroby zapalnej mięśni (brak nacieku komórek zapalnych). Ogniska zwapnień powstały w wyniku precypitacji soli wapniowych w mięśniach szkieletowych.<sup>1,11</sup> Hiperfosfatemia występująca podczas lizy mięśni jest przyczyną zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy i odkładania się soli wapniowych w tkankach miękkich.<sup>3</sup> Częstość występowania hipokalcemii w przebiegu rabdomiolizy to aż 41% (dla porównania: częstość hiperkaliemii to 13%).<sup>2</sup> U opisywanego pacjenta nie występowała jednak hiperkaliemia, lecz hipokaliemia wiążąca się prawdopodobnie z przewlekłym alkoholizmem.

#### Dyskusja

Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badań biochemicznych u pacjenta rozpoznano ostrą niewydolność nerek w przebiegu rabdomiolizy oraz następczy niedowład cztero kończynowy na podłożu uszkodzenia toksycznego. Gwałtownie rozwijający się zespół objawów chorobowych po początkowych niespecyficznych objawach prodromalnych spowodował konieczność leczenia chorego na OIT. W przebiegu rabdomiolizy może się rozwinąć wstrząs spowodowany utratą płynów do uszkodzonych mięśni (nawet do 12 l płynów może być sekwestrowanych w martwiczej tkance)<sup>4</sup> oraz naczyniorozkurczającym wpływem substancji toksycznych uwalnianych z mięśni. Kolejne następstwa to uszkodzenie mięśni oddechowych i konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji, może też dojść do uszkodzenia serca, a nawet do rozwoju rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego.<sup>7</sup> Rabdomioliza często rozpoczyna się podstępnie i nie zawsze dochodzi do jej szybkiego rozpoznania, a wdrożenie odpowiedniego leczenia w ciągu pierwszych 6 godzin od przyjęcia do szpitala<sup>4</sup> ma fundamentalne znaczenie dla rokowania i prawdopodobieństwa rozwoju powikłań, głównie ostrej niewydolności nerek. Tę chorobę nerek wywołuje precypitacja mioglobiny łącznie z białkiem Tamma-Horsfalla i moczami w cewkach dystalnych oraz zbiorczych nefronów.<sup>3</sup> W przebiegu mioglobinurii u 1/3 pacjentów nie obserwuje się uszkodzenia nerek, u 1/3 stwierdza się uszkodzenie miernego

Tabela. Przyczyny rhabdmiolizy na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa<sup>4-9</sup>

Czynniki traumatyczne	Czynniki nietraumatyczne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Długotrwałe unieruchomienie</li> <li>• Ostre niedokrwienie kończyn</li> <li>• Oziębienie</li> <li>• Wypadek komunikacyjny</li> <li>• Napad padaczkowy</li> <li>• Rozległe oparzenie</li> <li>• Porażenie prądem</li> <li>• Udar cieplny</li> <li>• Hipertermia złośliwa</li> <li>• Nadmierny wysiłek fizyczny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol</li> <li>• Leki (statyny, fibraty, difenhydramina, leki przeciwdepresyjne, kolchicyna, erytromycyna, cyklosporyna, zydowudyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne)</li> <li>• Substancje psychoaktywne (kokaina, amfetamina, heroina, MDMA, LSD)</li> <li>• Czynniki zakaźne (wirus grypy typu B, wirus ospy wietrznej i półpaśca, wirus cytomegalii)</li> <li>• Zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe</li> <li>• Zaburzenia jonowe</li> <li>• Czynniki genetyczne (choroba McArdle'a, dystrofia Duchenne'a itp.)</li> </ul>

stopnia, w pozostałej 1/3 przypadków konieczne jest zastosowanie dializoterapii.<sup>3</sup> W początkowej fazie leczenia ważne jest usunięcie czynnika sprawczego rhabdmiolizy, szybkie nawodnienie chorego (roztwór 0,45% NaCl z dodatkiem wodorowęglanu sodu [NaHCO<sub>3</sub>]) i utrzymywanie diurezy w zakresie 100-200 ml/h. NaHCO<sub>3</sub> należy podawać dożylnie w takiej ilości, aby pH moczu było większe od 7,0 (alkalizacja powoduje hamowanie degradacji mioglobiny do toksycznych produktów metabolicznych). W przypadku oligurii lub anurii konieczne staje się wczesne zastosowanie dializoterapii (może być stosowana zarówno hemodializa, jak i dializa otrzewnowa).<sup>3</sup> W opisywanym przypadku stopniowy powrót czynności nerek nastąpił po około 2 tygodniach, jednak sprawność ruchowa nie powróciła w pełni nawet

po 2 miesiącach. Ciężkości przebiegu choroby często nie da się przewidzieć, szczególnie gdy nakłada się kilka czynników sprawczych.<sup>5</sup> Drgawki występujące w początkowej fazie choroby mogły być skutkiem zaburzeń jonowych, toksycznego wpływu środków ochrony roślin, nie można również wykluczyć zespołu odstawiennego. U pacjenta, którego przypadek jest opisywany, nastąpiło cofnięcie się objawów uszkodzenia narządów ważnych dla życia i całkowite przywrócenie czynności nerek. Chorego czeka długa rehabilitacja, ale trudno określić szansę na powrót pełnej sprawności mięśni szkieletowych.

Prawidłowe odpowiedzi: 1a, 2e, 3d, 4b

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

#### Piśmiennictwo:

1. Sułowicz W, Walatek B, Sydor A, et al. Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Med Sci Monit* 2002;8(1):CR24-7.
2. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, et al. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:637-41.
3. Starzyk J, Bidas K. Acute renal failure during alcohol-induced rhabdomyolysis. *Wiad Lek* 1989;42(10):662-5.
4. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907-12.
5. Haas CE, Magram Y, Mishra A. Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann Pharmacother* 2003;37(4):538-42.
6. Deighan CJ, Wong KM, McLaughlin KJ, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. *QJM* 2000;93(1):29-33.
7. Riggs JE, Schochet SS Jr, Parmar JP. Rhabdomyolysis with acute renal failure and disseminated intravascular coagulation: association with acetaminophen and ethanol. *Mil Med* 1996;161(11):708-9.
8. Ramcharan S, Meenhorst PL, Otten JM, et al. Survival after massive ecstasy overdose. *J Toxicol Clin* 1998;36(7):727-31.
9. Pesik NT, Otten EJ. Severe rhabdomyolysis following a viral illness: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1996;14(4):425-8.
10. Latuszyńska J, Luty S, Halliop J, et al. Toxicity of Decis Prime 415 EC preparation absorbed through tail skin rats. Histological, ultrastructural and immunotoxic studies. *Acta Pol Toxicol* 2000;8(1):81-91.
11. Towers MJ, Downey DB, Poon PY. Psoas muscle calcification and acute renal failure associated with nontraumatic rhabdomyolysis: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14(6):1027-9.