

Matic Ivančič¹

Neizprosna klančina

Moški, star 34 let, je junija leta 2025 prišel na internistično prvo pomoč zaradi bolečine in šibkosti v mišicah spodnjih okončin, ki je trajala 24 ur. Zjutraj na dan prihoda je bolnik opazil urin temne barve. Bolnik je izrazil tudi slabše počutje, občutek slabosti ter bolečine v trebuhu. Povedal je še, da je večer pred prihodom v bolnišnico bruhal. Bolnik je dejal, da je dan pred tem celo dopoldne kosil travo na parceli. Rekel je tudi, da med delom ni nič pil in je kozarec vode popil šele pri kosilu. Dodal je, da je takoj po kosilu šel na kolesarsko turo, kjer se je med drugim spopadel z zelo strmimi klanci. Vse skupaj je prekolesaril 105 km in opravil 3200 m višinske razlike. V anamnezi je zanikal predhodne podobne težave. Povedal je, da v zadnjem mesecu ni bil bolan. Pred dvema mesecema je bil operiran zaradi zloma ključnice in se posledično ni ukvarjal s športom. Zanikal je prisotnost pridruženih bolezni ter povedal, da redno ne jemlje zdravil. Zanikal je tudi uživanje prepovedanih drog.

Ob pregledu je bil bolnik orientiran v času, prostoru in situaciji. Njegov krvni tlak je znašal 105/72 mmHg, telesna temperatura aksilarno 37,6 °C, frekvenca srca je bila 88/min, frekvenca dihanja 17/min, saturacija kisika v krvi brez dodanega kisika 98 %. Srčna akcija je bila ritmična, normokardna avskultatorno sta bila srčna tona fiziološko naglašena, brez srčnih šumov. Pljuča so bila avskultatorno čista, brez piskov in pokov ob vdihu in izdihu. Palpatorno je bil trebuh mehak, vendar na otip boleč. Spodnji okončini sta bili otečeni in na otip boleči. Bolnik je med kliničnim pregledom kazal znake bolečine v spodnjih okončinah.

V izvidih opravljenih laboratorijskih preiskav so izstopali povišan hemoglobin (187 g/l), povišano število levkocitov v krvi ($30 \times 10^9/l$), povišana serumska koncentracija kreatin kinaze (angl. creatin kinase, CK) (17,4 μ kat/l), aspartat aminotransferaze (angl. aspartate aminotransferase, AST) (0,8 μ kat/l) in alanin aminotransferaze (angl. alanine aminotransferase, ALT) (0,98 μ kat/l). Plinska analiza arterijske krvi (PAAK) je pokazala metabolno acidozo s pH 7,13 in znižano koncentracijo HCO_3^- (14 mmol/l). Kasneje so bile opravljene še dodatne preiskave, v katerih je bila prisotna povišana serumska koncentracija mioglobina (300 μ g/l) in povišana serumska koncentracija kreatinina (170 μ mol/l). EKG je pokazal normalen sinusni ritem.

Vprašanja

Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?

Kaj v anamnezi, statusu in laboratorijskih preiskavah kaže na to diagnozo?

Obravnava pacienta s ponavljanjem iskane bolezni.

Diferencialne diagnoze iskane bolezni?

Kakšna je patofiziologija iskane bolezni?

Kateri so najpogostejši zapleti iskane bolezni?

Kako bi potekalo zdravljenje iskane bolezni in kakšna so priporočila za vrnitev k športu?

Odgovore najdete na naslednji strani.

¹ Matic Ivančič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; matic.ivancic@medrazgl.si

Odgovori

1. Na osnovi anamneze, klinične slike in laboratorijskih izvidov bi posumili na rabdomiolizo po fizični dejavnosti. Gre za redko stanje, pri katerem pride do nekroze skeletnih mišičnih celic po športni aktivnosti. Pri bolniku najpogosteje pride do bolečine in šibkosti prizadete mišične skupine, pogosto je poškodovana mišična skupina tudi otekla. Hipertermija, zdravila (nesteroidni antirevmatiki, statini), nenadna sprememba režima treningov in metabolne ali avtoimune bolezni zvišajo verjetnost za nastanek rabdomiolize po fizični dejavnosti (1). Pri bolnikih je rabdomioliza po fizični dejavnosti ponavadi odgovor na intenzivno, dolgotrajno športno dejavnost. Če se epizode ponavljajo, je treba posumiti na genetski vzrok (2). Tveganje za rabdomiolizo po fizični dejavnosti se lahko zmanjša s postopnim nabiranjem kondicije pred intenzivno športno aktivnostjo. Poleg tega je v vročem vremenu priporočen ustrezen počitek med aktivnostjo ter zadostna hidracija (3).
2. Za postavitev diagnoze rabdomiolize po fizični dejavnosti je potrebna natančna anamneza ter visok sum na bolezen. Klasična triada mišične bolečine, mišične šibkosti in temnega urina je prisotna pri zgolj 10 % bolnikov, zato diagnoza samo s pomočjo kliničnega statusa brez laboratorijskih vrednosti in anamneze ni mogoča (4). Zlati standard za diagnozo rabdomiolize je serumska koncentracija kreatin kinaze (angl. *creatin kinase*, CK). Vrednost serumske CK, ki je petkrat višja od normalne vrednosti CK ob ustrezni klinični sliki in anamnezi, je lahko zadosten dokaz za postavitev diagnoze. Močno povišana koncentracija CK nakazuje na višjo verjetnost za razvoj odpovedi ledvic, medtem ko vztrajno povišana koncentracija CK nakazuje, da gre v tem primeru za vztrajno poškodbo mišičnine ali da je prišlo do razvoja kompartment sindroma (4, 5). Za diagnozo rabdomiolize po fizični dejavnosti je ponavadi potrebna prisotnost mišične prizadetosti (bolečina, otekanje in šibkost) in pomembno povišana serumska koncentracija CK (> 50.000 IU/l) (6). Serumska koncentracija CK je občutljivejša za diagnostiko rabdomiolize kot serumska koncentracija mioglobina, saj začne koncentracija mioglobina rasti že 3 ure po mišični poškodbi in doseže vrh 12 ur po poškodbi, po 24 urah je koncentracija mioglobina lahko že normalna, saj ima mioglobin razpolovni čas 2–3 ure. CK pa ima daljši razpolovni čas, zato njegova serumska koncentracija raste počasneje in doseže vrh 3. dan po mišični poškodbi in je tako občutljivejši serumski označevalec za diagnozo rabdomiolize. Za diagnozo rabdomiolize je lahko uporabno tudi merjenje koncentracije mioglobina v urinu, saj pri rabdomiolizi pogosto pride do mioglobinurije, vendar je testiranje urina za mioglobin s testnimi lističi lahko tudi zavajajoče, saj so testni lističi lažno pozitivni v primeru hemolize ali lažno negativni v primeru visoke koncentracije nitrata v urinu (5, 7). Mišične biopsije za diagnozo rabdomiolize se izvajajo redko, predvsem ko sumimo, da je vzrok za rabdomiolizo metabolna ali druga miopatija, za katero bo potrebno usmerjeno zdravljenje (npr. vnetna miopatija). V tem primeru počakamo z biopsijo do umiritve simptomov, saj bi obsežna nekroza lahko zabrisala videz miopatije, razen v primerih, ko je potrebno takojšnje zdravljenje (5, 7).
3. Tveganje za razvoj rabdomiolize po fizični dejavnosti je enajstkrat povečano pri bolnikih, ki so v preteklosti že doživeli vročinska stanja (krči, izčrpanost itd.). Ko obstaja klinični sum za genetsko predispozicijo, je nujna nadaljnja obravnava bolnika, četudi je bil pri nastanku rabdomiolize prisoten znan sprožilca (5). Genetsko testiranje je potrebno pri bolnikih, ki ustrezajo vsaj enemu od naštetih kriterijev (2, 5):

- ponavljajoče se epizode rabdomiolize, povzročene z naporom,
- povišana koncentracija CK 8 tednov po rabdomiolizi,
- nastanek rabdomiolize kljub redni športni aktivnosti,
- serumska koncentracija CK je 50-krat višja od normalne vrednosti,
- zdravila, prepovedane droge ali drugi endogeni ali eksogeni dejavniki ne morejo zadostno pojasniti resnosti rabdomiolize in
- prizadetost tudi drugih družinskih članov ali prisotnost drugih z naporom povezanih stanj (npr. krči).

Zgoraj opisan kliničen primer ne zadostuje niti enemu od naštetih kriterijev, zato pri bolniku ni bila potrebna nadaljnja genetska obravnava.

4. V diferencialno diagnostiko rabdomiolize po fizični dejavnosti spadajo vse različne etiologije te bolezni. Sprožilce rabdomiolize lahko ločimo na pridobljene ali prirojene. V zahodnem svetu je najpogostejši vzrok za rabdomiolizo uporaba zdravil, medtem ko je travmatska poškodba glavni vzrok za rabdomiolizo v državah v razvoju. Vzroki se razlikujejo tudi glede na starost bolnika, pri odraslih so najpogostejši vzrok za rabdomiolizo zdravila in travmatske poškodbe, v pediatrični populaciji pa infekcijske in kongenitalne bolezni (5). Med ostale pridobljene vzroke spadajo še metabolne ali endokrine bolezni, vnetne miopatije, toksini, alkohol, prepovedane droge in prekomeren napor. Med prirojene vzroke za rabdomiolizo pa štejemo mitohondrijske bolezni, mišične distrofije, bolezni mišičnega metabolizma in bolezni vstopa kalcija (5, 7).
5. Ne glede na vzrok rabdomiolize je končna patofiziološka pot, ki vodi do nastanka rabdomiolize pogosto enaka. Med počitkom ionske črpalke vzdržujejo nizko znotrajcelično koncentracijo natrija (Na^+) in kalcija (Ca^{2+}) ter nizko zunajcelično koncentracijo kalija (K^+). Vse te procese vzdržuje zadostna zaloga ATP, zato bo katerakoli poškodba, ki neposredno poškoduje mišično tkivo in posledično še ionske črpalke ali zmanjša zalogo ATP, povzročila elektrolitsko neujemanje (višja znotrajcelična koncentracija Ca^{2+}) (2, 4, 8). Nadaljnja športna aktivnost še poglobi krizo in dodatno poviša znotrajcelično koncentracijo Ca^{2+} , ki še dodatno poveča krčenje mišic ter aktivira celične fosfataze ter proteaze, ki so odgovorne za uničenje citoskeletnih, membranskih in miofibrilarnih beljakovin. Te spremembe povzročijo začaran krog, ki vodi do nekroze mišičnih celic in sproščanja mišične vsebine v medceličnino in krvni obtok (2, 4, 5, 8).
6. Najpogostejši zaplet rabdomiolize je akutna ledvična odpoved (ALO), in sicer je prisotna pri 33 % bolnikov (4). Glavni povzročitelj ALO je povišana koncentracija mioglobina, ki je toksičen za epitelij ledvičnih tubulov in povzroča tubulno poškodbo ledvic. Poleg tega ima tudi vazokonstriktivni učinek in tako povzroči ishemično poškodbo ledvic. Tudi sistemski vnetni citokini dodatno poškodujejo ledvično tkivo (1). Manj pomemben, a ne zanemarljiv vzrok za ALO je tudi hipovolemija zaradi sekvestracije tekočine iz krvnih žil (2).
Med ostalimi zapleti so še kompartment sindrom, hiperkaliemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija in diseminirana znotrajžilna koagulacija (angl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) (4). Kompartiment sindrom je redek, a nevaren zaplet, ki nastane, ko se tlak v nepodajni fasciji poviša do vrednosti, da se prekine pretok skozi arteriole in povzroči dodatno poškodbo tkiva (10). Pri rabdomiolizi pride do kompartment sindroma

zaradi povišanja tlaka v fasciji. Ta se poviša zaradi razkroja miščne in sekvestracije tekočine iz žilnega prostora v nepodajno fascijo (4). V primeru elektrolitskega neravnovesja (hiperkaliemija zaradi nekroze mišičnih celic) lahko pride do nevarnih srčnih disritmij ali celo srčnega zastoja (5).

7. V primeru ko rhabdmioliza po fizični aktivnosti ni huda, jo lahko zdravimo brez sprejema na bolnišnični oddelek z ustrezno hidracijo in počitkom. V primeru, da je bolnik sprejet na bolnišnični oddelek, je potrebno dnevno spremljanje serumske koncentracije CK, elektrolitov in ledvične funkcije (1). Glavni zaplet, ki ga z zdravljenjem želimo preprečiti, je ALO. Azotemijo preprečimo z intravenskim dodajanjem fiziološke raztopine, cilj je, da je pretok urina nad 200 ml/h. Dodaten ukrep pri rhabdmiolizi je prenehanje jemanja nefrotoksičnih zdravil in zdravil, ki lahko sprožijo rhabdmiolizo (1, 4). Kislo okolje naj bi povečalo toksičnost mioglobina, zato se za preprečevanje ALO uporablja tudi intravenozna raztopina natrijevega bikarbonata, ki alkalizira urin in tako deluje zaščitno na ledvice. Raztopina natrijevega bikarbonata se uporablja tudi za zdravljenje metabolne acidoze, ki je pogost zaplet rhabdmiolize (11). Tudi manitol naj bi pomagal preprečevati razvoj ALO, saj poveča diurezo, prekrvitev ledvic in poveča izločanje mioglobina (5, 11). V literaturi ni soglasja glede uporabe manitola za zdravljenje rhabdmiolize. V Sloveniji se v klinični praksi običajno ne uporablja. Če bolnik ni sposoben vzdrževati normalnega volumskega in elektrolitskega ravnovesja, se lahko začne zdravljenje s hemodializo (1). V primeru razvoja kompartment sindroma je potrebna fasciotomija, s katero kirurgi znižajo tlak v mišični loži in preprečijo nadaljnjo poškodbo tkiva (4).

Vrnitev k športni aktivnosti je različna pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja in pri bolnikih z nizko stopnjo tveganja. Osnovna priporočila so, da je vrnitev k športu primerna po štirih tednih brez simptomov. Bolniki z visoko stopnjo tveganja se morajo testirati, saj je vzrok lahko genetske narave in je vrnitev k športu odvisna od genetske bolezni, ki je prisotna (2). Pri bolnikih z nizko stopnjo tveganja je potrebna postopna vrnitev k športu, brez intenzivne telovadbe (izogibanje ekscentričnemu treningu). Po enem tednu je priporočeno, da ima bolnik pregled pri osebnem zdravniku. V primeru simptomov (mišična bolečina in šibkost) in znakov (mišično otekanje) je potreben ponoven pregled čez en teden, dokler ni bolnik brez simptomov in znakov rhabdmiolize (1, 2). Ko je bolnik en teden brez simptomov in znakov, lahko postopno viša težavnost in dolžino treningov (1, 2).

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem doc. dr. Jani Brguljan Hitij in doc. dr. Katji Perdan Pirkmajer za strokovno pomoč pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Tietze DC, Borchers J. Exertional rhabdomyolysis in the athlete: A clinical review. *Sports Health*. 2014; 6 (4): 336–9. doi: 10.1177/1941738114523544
2. Scalco RS, Snoeck M, Quinlivan R, et al. Exertional rhabdomyolysis: Physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2016 Sep 7; 2 (1). e000151. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000151
3. Knapik JJ, O'Connor FG. Exertional rhabdomyolysis: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *J Spec Oper Med*. 2016; 16 (3): 65–71. doi: 10.55460/89YY-5BKC
4. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*. 2015; 15 (1): 58–69.
5. Gupta A, Thorson P, Penmatsa KR, et al. Rhabdomyolysis: Revisited. *Ulster Med J*. 2021 May; 90 (2): 61–9.
6. Fernandes PM, Davenport RJ. How to do it: investigate exertional rhabdomyolysis (or not). *Pract Neurol*. 2019; 19 (1): 43–8. doi: 10.1136/practneurol-2018-002008
7. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. 2015 Jun; 51 (6): 793–810. doi: 10.1002/mus.24606
8. Kim J, Lee J, Kim S, et al. Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: A literature review. *J Sport Health Sci*. 2016 Sep; 5 (3): 324–33. doi: 10.1016/j.jshs.2015.01.012
9. Lu Y, Neyra JA. How I treat rhabdomyolysis-induced AKI? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024 Mar 1; 19 (3): 385–7. doi: 10.2215/CJN.00000000000000372
10. Guo J, Yin Y, Jin L, et al. Acute compartment syndrome: Cause, diagnosis, and new viewpoint. *Medicine*. 2019 Jul; 98 (27): e16260. doi: 10.1097/MD.00000000000016260
11. Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016 Jun 15; 20 (1): 135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5