



Rabdomioliza nakon ekstremnog fizičkog napora

Exercise induced rhabdomyolysis

Maja Ružić*, Milotka Fabri*, Marta Pobor*, Aleksandra Jovelić†, Damir Lukac‡

Klinički centar Vojvodine, *Klinika za infektivne bolesti, Novi Sad, Srbija; Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, †Klinika za Kardiologiju, Sremska Kamenica, Srbija; Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, ‡Zavod za fiziologiju, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod. Rabdomioliza je potencijalno vitalno ugrožavajuće oboljenje. Patofiziološka osnova ovog oboljenja je oslobađanje intraćelijskog kalcijuma iz skeletnih mišića u cirkulaciju, što može da dovede do akutne bubrežne insuficijencije. **Prikaz bolesnika.** U Kliniku za infektivne bolesti u Novom Sadu primljen je devetnaestogodišnji mladić, kod koga je bolest nastupila postepeno, sa malaksalošću, bolovima u mišićima i pojavom tamne boje urina. U laboratorijskim nalazima uočena je patološka aktivnost aminotransferaza, zbog čega je, posle četiri dana od početka bolesti hospitalizovan, pod uputnom dijagnozom akutnog virusnog hepatitisa. U toku hospitalizacije došlo je do daljeg porasta aktivnosti aminotransferaza, kreatin kinaze i laktat dehidrogenaze. Serološkim analizama isključen je akutni virusni hepatitis. Neurološki nalaz ukazivao je na produženu dekontrakciju kvadricepsa, a nalaz elektromiografije bio je suspektan na neuromiozitis. **Zaključak.** Vodeći, a najmanje prepoznat uzročnik rabdomiolize kod zdrave populacije je ekstenzivan fizički napor. Nekontrolisana fizička aktivnost može da dovede do značajnog porasta aktivnosti aminotransferaza u serumu i sumnje na hepatitis.

Ključne reči: rabdomioliza; dijagnoza, diferencijalna; vežbanje.

Abstract

Introduction. Rhabdomyolysis is a potentially life-threatening disease, characterized by the release of intracellular calcium from skeletal muscles and can result in acute renal failure. **Case report.** A nineteen year old boy was admitted to the Clinic for Infective Diseases of Clinical Center Novi Sad. The disease was developing gradually and the symptoms were dizziness, muscle pain and dark color of urine. Due to the pathological level of aminotransferase he was hospitalized on the fourth day of the disease beginning with a suspicious diagnosis of acute viral hepatitis. In the hospital course of the disease, a further elevation of serum aminotransferases, creatine kinase and lactate dehydrogenase were registered. Additional serological analyses were done to exclude other possible causes of acute liver lesion. In the neurological status prolonged decontraction of quadriceps muscle was detected and the electromyography was suspicious on neuromyositis. **Conclusion.** Excessive muscular activity with the strenuous exercise is the leading, but very frequently overlooked, cause of rhabdomyolysis in healthy people. Excessive physical exercise may lead to elevation of the serum activity of aminotransferases and to suspicion of hepatitis.

Key words: rhabdomyolysis; diagnosis, differential; exercise.

Uvod

Rabdomioliza je potencijalno vitalno ugrožavajuće oboljenje, čija je patofiziološka osnova u oslobađanju intracelularnog sadržaja skeletnih mišića, što u krajnjem može rezultirati akutnom bubrežnom insuficijencijom^{1,2}. Vodeći, a najmanje prepoznat uzročnik rabdomiolize je ekstenzivan fizički napor u sklopu vežbanja kod zdrave populacije ("overtraining" sindrom – kumulativni efekat mišićne lezije bez dovoljnog odmora)³⁻⁷, a naročito kod osoba sa miogenim citopatijama (rekurentne rabdomiolize koje nastaju usled deficita enzima koji učestvuju

u oksidaciji masnih kiselina: fosforilaza, karnitin – palmitoiltransferaza, mioadenilat – dezaminaza)^{8,9}.

Pri intenzivnom radu miofibrila dolazi do sarkoplazmatskog ulaska Na^+ , Cl^- i vode u ćeliju što dovodi do edema, destrukcije mišićne ćelije i oslobađanja mioglobina i kalcijuma u cirkulaciju. Oslobodeni mioglobin dovodi do tubularnog bloka, dok kalcijum aktivira fosforilazu A. Fosforilaza A je po funkciji proteaza, pa njena aktivacija ima za posledicu oslobađanje slobodnih radikala i nastanak oksidativnog stresa. Nekroza tubula ("cast" formacije), uz stanje oksidativnog stresa, rezultira akutnom bubrežnom insufici-

jencijom⁴. Usled toksičnog dejstva slobodnih radikala i elektrolitskog disbalansa, u sklopu rabdomiolize mogu se javiti i lezije drugih vitalnih organa^{1,2}. Provocirajući faktori za nastanak rabdomiolize vežbanjem najčešće su visoka atmosferska temperatura, visoka vlažnost vazduha, dehidracija i virusne infekcije (*Coxsackie* B4 i B5, *Influenza*, *Hepatitis A* virus i drugi)^{5,6}.

Klinički slika rabdomiolize je nespecifična, manifestuje se bolovima i napetošću u mišićima, aritmijama, konfuzijom i pojavom tamnog urina (boja crnog čaja). Dijagnoza se postavlja nalazom mioglobinurije, patološke aktivnosti kreatin kinaze (CPK) i mioglobinemije^{10,11}. Može se javiti patološka aktivnost aminotransferaza (ALT, AST), gama GT, hiperkalemija, hiperkalcemija, hiperfosfatemija kao rezultat destrukcije miofibrila i isticanja ćelijskih komponenata u cirkulaciju^{12,13}. Radiološke metode (kompjuterizovana tomografija, ultrasonografija, magnetna rezonanca i scintigrafija skeletne muskulature) su nespecifične¹⁴⁻¹⁶. Definitivna dijagnoza postavlja se biopsijom mišića. Histopatološki i imunoenzimski pregled mišića najznačajniji je za dijagnozu rabdomiolize povezane sa metaboličkim miopatijama³.

Primarni terapijski cilj kod ustanovljene rabdomiolize je prevencija akutne bubrežne insuficijencije što se postiže obezbeđivanjem diureze od 200 mL/h (dobra hidracija, diuretici, manitol 20% 10 mL/h), korekcijom acidoze (odmah ordinirati 100 mL bikarbonata, a sledeće doze u zavisnosti od baznog ekcesa) i kontrolom hiperkalijemije (hipertoni rastvori glukoze, bikarbonati, kalcijum karbonat). Ukoliko se diureza ne uspostavi i dođe do razvoja akutne bubrežne insuficijencije, neophodna je hemodijaliza. U terapiji rabdomiolize mogu se ordinirati alopurinol i pentoksifilin².

U eri popularizacije zdravog načina života i održavanja fizičke kondicije uvek treba imati u vidu posledice koje se mogu javiti usled nekontrolisanih fizičkih aktivnosti. Prikaz ovog bolesnika ima za cilj da pomogne lekarima u prepoznavanju rabdomiolize, kao i da proširi diferencijalno-dijagnostička razmatranja patološkog biohemizma jetre.

Prikaz bolesnika

U Kliniku za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine 12.09.2005. godine upućen je devetnaestogodišnji mladić pod sumnjom na akutni virusni hepatitis. Bolest je počela četiri dana pre prijema, u toku kvalifikacionog treninga za takmičenje „Može biti samo jedan“. Posle 45 sklekova, 85 „gušterovih letova“ i 60 kolutova, osetio je mučninu i povratio više puta. Odmah se javio lekaru, koji mu je dao ampulu metiklopramida posle čega je prestao da povraćati, dok je i dalje imao osećaj blagog zatezanja u mišićima celog tela. Narednog dana dobro se osećao i po podne je otišao na posao. Po zanimanju je konobar u noćnom klubu. U toku rada javili su mu se intenzivni bolovi u mišićima natkolenica i leđa, zbog čega je prekinuo rad, uzeo jednu tabletu acetilsalicilne kiseline, i legao da spava. Noć je proveo mirno. Trećeg dana od početka bolesti osećao se izuzetno loše, trpeo je bolove u gotovo svim mišićima tela i primetio je tamnu boju mokraće (boja crnog čaja). Bolovi u mišićima su se pojačali do te mere da više nije mogao da pokreće donje

ekstremitete. Sledećeg dana javio se lekaru, uzete su mu laboratorijske analize i zbog patoloških nalaza funkcijskih testova jetre upućen je u Kliniku za infektivne bolesti pod sumnjom na akutni virusni hepatitis. Prilikom prijema u kliničkom nalazu dominirala je uvećana jetra i slezina i izražena palpatorna bolnost mišića ekstremiteta. Pregledom urina ustanovljeni su proteinurija i povećan nivo urobilinogena. U biohemijskim nalazima zapažena je 33 puta povišena aktivnost aspartat aminotransferaze (AST 1230 U/L, referentna vrednost do 37 U/L), oko 10 puta povišena aktivnost alanin aminotransferaze (ALT 382 U/L, referentna vrednost do 40 U/L), oko 8 puta povišena aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH 3860 U/L, referentna vrednost do 460 U/L). Kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, fibrinogen i biohemijski parametri bubrežne funkcije bili su uredni.

Po prijemu uvedena je simptomatska terapija (rehidracija, hepatoprotektivi i analgetici) na koju dolazi do postepene regresije bolova u mišićima.

U kontrolnim laboratorijskim nalazima i dalje je bio prisutan porast aktivnosti AST (1 800 U/L, 45 puta povišena), ALT (684 U/L, 20 puta povišena) i LDH (6 240 U/L, 15 puta povišena). Kreatin kinaza (CPK) bila je iznad 42 000 U/L (referentna vrednost do 195 U/L), a MB frakcija CPK 250 U/L (referentna vrednost do 38 U/L). Ultrasonografijom gornjeg abdomena uočena je hepatosplenomegalija, dok su radiografija pluća i srca i ehokardiografija bili uredni. Neurološki nalaz ukazao je na produženu dekontrakciju kvadricepsa, a elektromiografija (EMG) na polineuropatiju. Ultrasonografski nalaz mišića ekstremiteta bio je uredan. Zatražena je konsultacija specijaliste sportske medicine koji je posumnjao da intenzitet fizičkog napora može biti jedini etiološki faktor postojećih tegoba, s obzirom da su vežbe koje je izveo bile izrazito anaerobnog tipa sa velikim, ali kratkotrajnim porastom koncentracije laktata. Ukoliko su dezaminacioni parametri funkcionalni, eliminacija laktata iz periferne krvi traje najduže 48 h.

U daljem toku hopsitalizacije mladić se dobro osećao, bolovi u mišićima su se smirili, zaostala je samo otežana dekontrakcija mišića natkolenica. Sedmog dana od početka bolesti kontrolni laboratorijski nalazi ukazali su na regresiju aktivnosti ALT (10 puta povišena), AST (5 puta povišena), CPK (8 puta povišena) uz normalizaciju LDH. Dopunske serološke analize (HBsAg, anti HCV, IgM anti HAV), analize na prisustvo virusa influence A i B, adenoviruse, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii* i Paul-Bunell-ova reakcija bile su negativne. Imunološke pretrage (ANF, autoantitela na zbirnom supstratu, serumski imunoglobulini IgA, IgG, IgM, C3, C4) bili su u granicama referentnih vrednosti. Potpuna normalizacija ALT, AST i CPK zabeležena je 21. dana od početka bolesti.

Diskusija

Nalaz hepatosplenomegalije i poremećaj testova za funkcijsko ispitivanje jetre daju osnove za sumnju na akutni virusni hepatitis. Godište bolesnika i nepouzdati podaci o socijalnom ponašanju obavezuju razmatranje jetrene lezije uzrokovane hepatotoksičnim supstancama, na prvom mestu alkoholom i

steroidima. Međutim, anamnestički podaci o naglom početku bolesti sa bolom u mišićima ekstremiteta, laboratorijski nalazi u kojima dominira patološka aktivnost AST u odnosu na ALT, enormno visoka aktivnost CPK i LDH proširuju dijagnostiku na mišićnu leziju. Isključivanjem infekcije aktuelnim, primarno i sekundarno hepatotropnim virusima, infekcije leptospirama, sistemskih autoimunih bolesti i porfirije, dijagnoza rabdomiolize postala je sve izvesnija.

Mioglobinurija (urin tamne boje sa prisutnim hemoglobinom, cilindrima i mioglobinom, a bez prisutnih eritrocita), koja se javlja 24–48 sati od akcidenta prvi je simptom koji je ukazao na rabdomiolizu. Mioglobinurija se ne javlja ako nema rabdomiolize, ali rabdomioliza ne rezultira obavezno mioglobinurijom^{2,12}. Da bi se javila mioglobinurija destrukcijom mora biti zahvaćeno minimalno 100 g mišićne mase¹⁰. Kod prikazanog bolesnika tamna boja urina javila se trećeg dana od početka tegoba. Četvrtog dana bolesti urin je bio zamućen, kisele pH reakcije, proteini su bili označeni sa 2+, urobilinogen je bio povećan, a u sedimentu urina nađena su 3–4 eritrocita, 4–6 leukocita, retke epitelnje ćelije, cilindri, nešto bakterija i dosta sluzi. Mioglobin u urinu nije određivan pošto ova analiza ne ulazi u standardne dijagnostičke procedure nadležne laboratorije. Mioglobin se može određivati i u serumu, ali to nije senzitivna dijagnostička metoda pošto se mioglobin brzo eliminiše iz seruma putem jetre².

Glavni marker rabdomiolize u serumu je povišena aktivnost kreatin kinaze koja može dostići vrednosti do 500 puta viši od referentnih. Porast aktivnosti CPK javlja se 24–48 h od akcidenta i perzistira do 2 nedelje^{10–12,18}. Upravo ovakva dinamika aktivnosti kreatin kinaze zapažena je kod prikazanog bolesnika aktivnost CPK bila je povećana preko 200 puta šestog dana od početka bolesti uz tendenciju normalizacije u naredne tri nedelje. Kao rezultat fizičke aktivnosti povećava se aktivnost CPK u samom mišiću, a usled produžene fizičke aktivnosti dolazi do oštećenja mišićnih vlakana i izlaska enzima iz ćelije. Povećani permeabilitet membrane mišićne ćelije, koji nastaje kao posledica fizičke aktivnosti, može dovesti do oslobađanja CPK u cirkulaciju i bez nekroze mišićne ćelije¹⁹. Vrednosti MB frakcije CPK kod prikazanog bolesnika bile su minimalno povišene, te je uz uredan nalaz elektrokardiografije i ehokardiografije isključena lezija miokarda. Uzrok povišene vrednosti CPK mogu biti mišićne lezije kod intramuskularnih (*im*) injekcija, što je kod prikazanog bolesnika isključeno. Kod *im* injekcija aktivnost CPK oko 5 puta je povišena u odnosu na normalu, i održava se dva do najduže sedam dana nakon takve aplikacije leka²⁰.

Pored izlaska CPK iz mišićne ćelije, u toku fizičke aktivnosti izlaze i ALT, AST i LDH. Osim u hepatocitu, alanin i aspartat aminotransferaza nalaze se u velikim količinama i u mišićnim ćelijama. Alanin aminotransferaza je specifičniji pokazatelj hepatocelularne lezije, dominantno je citosolni enzim, za razliku od AST (40% AST je koncentrisano u mitohondrijama). Porast aktivnosti ALT ukazuje na oštećenje ćelije i izmenjen permeabilitet ćelijske membrane, dok porast aktivnosti AST ukazuje na „dublje“, teže, mitohondrijalno oštećenje ćelije. Diferencijalno-dijagnostički bitno je odrediti i De Rittisov indeks (odnos ALT:AST), čija je referentna vrednost oko 1. Indeks manji od 1 ukazuje na mitohondrijalnu leziju. Poluživot ALT je 3 puta duži od poluživota AST, tako da se patološka aktivnost ALT održava duže u odnosu na AST¹³. Kod prikazanog bolesnika aktivnost aminotransferaza bila je 30 do 40 puta povišena u odnosu na referentne vrednosti, a De Rittisov indeks iznosio je manje od 1. Laktat dehidrogenaza bila je oko 8 puta povišena u odnosu na referentne vrednosti, dok mišićni izoenzim LDH5 nije određen.

Kao rezultat destrukcije mišićne ćelije u početku bolesti se u serumu može zapaziti hiperkalijemija, hiperkalcemija i hiperfosfatemija. Prikazani bolesnik nije imao porast nivoa serumskog kalijuma, kalcijuma i fosfora što se može objasniti brзом i dobrom rehidracijom. Iz istog razloga, i pored opsežne destrukcije mišićne mase nije došlo do razvoja najteže komplikacije rabdomiolize – akutne bubrežne insuficijencije^{2,21}.

Definitivna dijagnoza rabdomiolize postavlja se biopsijom mišića i histopatološkom i imunoenzimskom obradom uzorka³. Biopsija mišića kod prikazanog bolesnika nije urađena s obzirom da je bolest imala povoljan klinički tok (povlačenje subjektivnih tegoba, normalizacija kliničkog i laboratorijskih nalaza), pa smo smatrali da nije neophodno bolesnika izlagati navedenoj invazivnoj dijagnostičkoj proceduri.

Zaključak

Rabdomioliza može da dovede do akutne bubrežne insuficijencije, zbog čega se svrstava u potencijalno vitalno ugrožavajuće oboljenje. Vodeći, a najmanje prepoznat, uzročnik rabdomiolize je ekstenzivan fizički napor u sklopu vežbanja kod zdrave populacije, a naročito kod osoba sa miogenim citopatijama. U eri popularizacije zdravog načina života i održavanja fizičke kondicije ne sme se zaboraviti na posledice koje se mogu javiti usled nekontrolisane fizičke aktivnosti.

L I T E R A T U R A

1. *Kokko JP*. Rhabdomyolysis. In: *Goldman L, Bennett JC*, editors. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 522–5.
2. *Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N*. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1553–61.
3. *Grobler LA, Collins M, Lambert MI, Sinclair-Smith C, Derman W, St Clair Gibson A*, et al. Skeletal muscle pathology in endurance athletes with acquired training intolerance. *Br J Sports Med* 2004; 38(6): 697–703.
4. *Brown JA, Elliott MJ, Sray WA*. Exercise-induced upper extremity rhabdomyolysis and myoglobinuria in shipboard military personnel. *Mil Med* 1994; 159(7): 473–5.
5. *MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC*. Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med* 1995; 20(1): 24–40.
6. *Juray RM*. Exertional rhabdomyolysis in unsupervised exercises in a correctional setting: a case study. *Urol Nurs* 2005; 25(2): 117–9.

7. *Marinella MA*. Exertional rhabdomyolysis after recent coxsackie B virus infection. *South Med J* 1998; 91(11): 1057–9.
8. *Omar MA, Wilson JP, Cox TS*. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35(9): 1096–107.
9. *Schaefer J, Jackson S, Dick DJ, Turnbull DM*. Trifunctional enzyme deficiency: adult presentation of a usually fatal beta-oxidation defect. *Ann Neurol* 1996; 40(4): 597–602.
10. *Absan SK, Washington RJ, Absan N*. Myoglobinuria: evaluation of methods in the clinical diagnosis acute renal failure. *Indian J Med Sci* 2001; 55(8): 443–52.
11. *Koskinen SOA, Höyhtyä M, Turpeenniemi-Hujanen T, Martikkala V, Mäkinen TT, Oksa J*, et al. Serum concentrations of collagen degrading enzymes and their inhibitors after downhill running. *Scand J Med Sci Sports* 2001; 11(1): 9–15.
12. *Beetham R*. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *The Annals of Clinical Biochemistry* 2000; 37(5): 581–7.
13. *Johnston DE*. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999; 59(8): 2223–30.
14. *Messing ML, Feinziemer ET, Brosnan JJ, Rochester D*. CT of rhabdomyolysis associated with malignant hyperthermia and seizures. *Clin Imaging* 1993; 17(4): 258–9.
15. *Lamminen AE, Hekali PE, Tiula E, Suramo I, Korhola OA*. Acute rhabdomyolysis: evaluation with magnetic resonance imaging compared with computed tomography and ultrasonography. *Br J Radiol* 1989; 62(736): 326–30.
16. *Kneeland JB*. MR imaging of muscle and tendon injury. *Eur J Radiol* 1997; 25: 199–208.
17. *Lane R, Phillips M*. Rhabdomyolysis. *BMJ* 2003; 327(7407): 115–6.
18. *Clark CJ, Nolan RL*. Answer to case of the month #93: exercise-induced rhabdomyolysis. *JACR* 2003; 54: 5.
19. *Cooper CE, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT*. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(2): 280–5.
20. *Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L*. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005.
21. *Visweswaran P, Guntupalli J*. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999; 15(2): 415–28.

Rad primljen 09. XII 2008.