

IN DEPTH REVIEW

Rabdomiolisi: ruolo del nefrologo



Silvia Forcellini¹, Fabio Fabbian², Yuri Battaglia¹, Alda Storari¹

(1) U.O.C Nefrologia e Dialisi Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

(2) Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara

Corrispondenza a: Silvia Forcellini; Arcispedale St. Anna Via Aldo Moro, 8 Cona Ferrara ; Mail: silviaforcellini@gmail.com

Abstract

La rabdomiolisi è una sindrome caratterizzata da necrosi del muscolo scheletrico con rilascio in circolo del contenuto intracellulare, tra cui elettroliti, mioglobina e altre proteine sarcoplasmatiche. Farmaci e droghe sono, attualmente, la causa più frequente di rabdomiolisi. Il marker diagnostico è rappresentato da valori elevati di creatinfosfochinasi (CPK) e mioglobina sierica.

Il danno renale acuto è una complicanza frequente e potenzialmente fatale in corso di rabdomiolisi. I meccanismi fisiopatologici coinvolti riguardano la vasocostrizione intrarenale, il danno diretto e ischemico tubulare, l'ostruzione tubulare. Dalle casistiche riportate in letteratura l'outcome di tali pazienti risulta altamente variabile e dipende dal numero e dalla severità delle condizioni coesistenti.

Il primo approccio terapeutico consiste nella precoce infusione di liquidi endovena. Sebbene rimanga controversa la composizione dei fluidi, l'utilizzo di soluzione salina e sodio bicarbonato è un approccio ragionevole, in particolare in presenza di acidosi metabolica. Quando al danno renale acuto si associano iperkalemia, acidosi e/o segni di sovraccarico volemico, risulta necessario il supporto dialitico.

Parole chiave: danno renale acuto, farmaci e droghe, rabdomiolisi

Rhabdomyolysis: role of the nephrologis

Rhabdomyolysis is characterized by skeletal muscle necrosis resulting in release of large amounts of toxic muscle cell components, including electrolytes, myoglobin, and other sarcoplasmic proteins into circulation. Creatinine phosphokinase (CPK) and myoglobin serum levels constitute the diagnostic hallmark. Nowadays, drugs have become one of the most frequent cause of rhabdomyolysis and acute kidney injury (AKI) is a potential life-threatening complication. The mechanisms involved in the development of AKI in rhabdomyolysis are intrarenal vasoconstriction, direct and ischemic tubule injury and tubular obstruction. According to some clinical series, the mortality rate in patients who develop AKI due to rhabdomyolysis is highly variable. The cornerstone in managing this condition is the early, aggressive repletion of fluids. The composition of replacement fluid remains controversial. Saline and sodium bicarbonate, especially in patients with metabolic acidosis, seem to be a reasonable approach. When AKI produces refractory hyperkalemia, acidosis or volume overload, renal replacement therapy is indicated.

Key words: acute kidney injury, Rhabdomyolysis, Statins and Drugs

Introduzione

La rabdomiolisi è una sindrome caratterizzata da danno del muscolo scheletrico e rilascio nella circolazione sistemica del contenuto intracellulare. Lo sviluppo della rabdomiolisi può essere conseguente a traumi diretti, farmaci e tossine. La severità delle manifestazioni cliniche varia da forme asintomatiche, rilevate dall'incremento dei livelli sierici di creatin-fosfochinasi (CPK), a forme potenzialmente fatali, quando associate a severe complicanze come l'insufficienza renale acuta (IRA) e l'iperkalemia [1].

L'IRA rappresenta il fattore prognostico più severo in corso di rabdomiolisi con una mortalità variabile nelle diverse casistiche. È determinata da vasocostrizione e ischemia renale, deposito intratubulare di cilindri di mioglobina e danno tossico diretto a carico della cellule del tubulo contorto prossimale. Altre complicanze in corso di rabdomiolisi sono: l'iperkalemia, l'ipocalcemia e l'iperfosforemia, l'acidosi metabolica, la sindrome compartimentale e la coagulazione intravascolare disseminata [2].

Eziologia

La forma più frequente di rabdomiolisi, in passato, era correlata a eventi traumatici e a disastri naturali. Più recentemente è stato riconosciuto, in oltre l'81% dei casi, il ruolo di farmaci e alcol come principali agenti causali della rabdomiolisi.

Più di 150 sostanze sono state chiamate in causa come agente causale della rabdomiolisi. Le principali sono indicate nella Tabella 1.

Etanolo, metanolo e glicole etilenico, cocaina, eroina, metadone, barbiturici, caffeina, anfetamine, ecstasy, benzodiazepine e toluene, sono responsabili di circa l'80% dei casi complessivi di rabdomiolisi [3] (full text).

Tabella 1. Principali sostanze esogene induttori di rabdomiolisi

Antipsicotici e antidepressivi	Agenti ipolipemizzanti	Sedativi ipnotici	Droghe e stupefacenti	Altri
Amitriptilina	Cerivastatina	Diazepam	Eroina	Alcol
Fluoxetina	Lovastatina	Nitrazepam	Cocaina	Anfotericina B
Doxepina	Pravastatina	Flunitrazepam	Amfetamine	Azatioprina
Flufenazina	Simvastatina	Lorazepam	Metadone	Alotano
Aloperidolo	Clofibrati	Triazolam		Oxprenololo
Litio				Penicillamina
Protriptilina				Paracetamolo
Prometazina				Pentamidina
Clorpromazina				Fenitoina
Promazina				Fenilpropanolamina
Trifluoperazina				Salicilati
				Chinidina
				Stricnina
				Teofillina
				Terbutalina
				Tiazidici
				Vasopressina

La rabdomiolisi associata a utilizzo di statine è una complicanza nota riportata da tempo [4]. Nell'agosto 2001 la cerivastatina venne ritirata dal commercio per l'insorgenza di severi casi di miopatia e rabdomiolisi fatale. Al momento del ritiro la FDA (Food and Drug Administration) riportò 31 decessi a seguito di rabdomiolisi correlati all'utilizzo di cerivastatina (il 60% assumeva il dosaggio massimo di 0.8 mg/die), 12 dei quali in associazione all'uso di gemfibrozil [5]. Le indicazioni attuali prevedono la sospensione della terapia in caso di incremento del CPK superiore a 10 volte rispetto i valori di normalità e in presenza di sintomi clinici come astenia e algie muscolari.

In pazienti asintomatici con aumento moderato della CPK (3-10 volte i valori di normalità) vanno eseguiti controlli biochimici settimanali e la riduzione del dosaggio (o la sospensione) del farmaco [6] (full text).

Altre cause di rabdomiolisi sono la crush syndrome, lo stress muscolare, le temperature estreme, l'ischemia, l'immobilizzazione prolungata, le infezioni, i disturbi elettrolitici ed endocrini, i disordini genetici e i disordini del tessuto connettivo [7]. Nella Tabella 2 sono state riassunte le condizioni più frequentemente associate a rabdomiolisi e i meccanismi patogenetici implicati.

Meccanismi Patofisiologici

La concentrazione del calcio libero ionizzato extracellulare è 10.000 volte superiore rispetto alla concentrazione intracellulare e viene mantenuto da un complesso di proteine regola-

Tabella 2. Cause di rabdomiolisi e meccanismi patogenetici

Cause	Condizioni associate	Meccanismi patogenetici
1) Traumi (crush syndrome)	terremoti, crollo di edifici, incidenti stradali	dopo l'evento acuto, il muscolo "decompressato" rilascia in circolo componenti tossiche
2) Eccessiva attività muscolare	esercizio fisico estremo (maratone), stato epilettico, stato asmatico, severa distonia, psicosi acuta	insufficiente apporto di ATP rispetto alla domanda: esaurimento dell'apporto energetico cellulare, successivo danno muscolare.
3) Temperature estreme	sindrome da ipertermia maligna, sindrome maligna da neurolettici, colpo di calore.	danno muscolare diretto
4) Ischemia muscolare	compressione dei vasi in fase post-chirurgica, trombosi, embolia, sindrome compartimentale, monossido di carbonio e trait falciforme	ischemia
5) Immobilizzazione prolungata	decubito laterale, posizioni prona e seduta, a "ginocchia contro petto"	all'incremento della pressione su parti del corpo soggette maggiormente alla forza di gravità segue il danno da perfusione post-ischemico
6) Infezioni	a) virus: influenza (tipo A e B), HIV, coxsackievirus, ebstein-barr, echovirus, cytomegalovirus, herpes simplex virus, varicella-zoster virus b) batteri: salmonella, streptococchi, francisella tularensis, staphylococcus aureus, leptospira, mycoplasma, e. coli	1) ipossia tissutale 2) invasione muscolare diretta 3) riduzione dell'attività enzimatica glicolitica e ossidativa 4) attivazione degli enzimi lisosomiali 5) azione endotossinica
7) Disturbi elettrolitici ed endocrinologici	1) severa ipo-ipernatremia, severa ipokalemia, severa ipofosforemia 2) Ipo-ipertiroidismo, chetoacidosi diabetica, coma diabetico iperosmolare	alterazioni della pompa Na-K-ATPasi: distruzione della membrana cellulare
8) Disordini genetici	1) McArdle's disease, deficit di fosforilasi chinasi, fosfofruttochinasi, fosfoglicerato mutasi, fosfoglicerato chinasi, lattato deidrogenasi 2) deficit di palmitoiltransferasi carnitina I e II, deficit di carnitina	1) deficit di enzimi glicogeno litici 2) alterazioni del metabolismo lipidico
9) Disordini del tessuto connettivo	polimiosite, dermatomiosite e sindrome di Sjögren	danno muscolare immunomediato

torie transmembrana [8]. Tale complesso è costituito da tre tipi di meccanismi: canali Ca^{++} , scambiatore $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ e Ca^{++} ATPasi. I canali Ca^{++} e $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ favoriscono il passaggio del calcio all'interno del citoplasma mentre le pompe Ca^{++} ATP-asi inducono lo spostamento del calcio nello spazio extracellulare. Il reticolo sarcoplasmatico e i mitocondri rappresentano importanti depositi di calcio ionizzato a livello intracellulare e contribuiscono a regolare le concentrazioni del calcio nei diversi compartimenti.

L'elemento patofisiologico comune alle varie forme di rabdomiolisi è l'incremento del calcio ionizzato a livello intracellulare che può realizzarsi attraverso due meccanismi:

- Riduzione della produzione di adenosina trifosfato (ATP) con conseguente deficit della pompa $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPasi a cui segue l'incremento della quota di Na^{+} intracellulare, la disfunzione delle pompe Ca^{++} ATPasi e l'aumento dell'azione dei canali Ca^{++} e $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$.
- Danno diretto a carico della membrana muscolare e disfunzione delle pompe transmembrana mitocondriali e del reticolo sarcoplasmatico con rilascio nel citoplasma del Ca^{++} immagazzinato [9].

Alla perdita del gradiente di calcio transcellulare seguono una serie di eventi responsabili della morte cellulare:

- 1) attivazione della fosfolipasi A2 (PLA2) e varie proteasi, rilascio di enzimi litici (lisofosfatidasi) e acidi grassi liberi e danno diretto al sarcolemma
- 2) severa deplezione di ATP ed esaurimento delle riserve di energia intracellulari
- 3) danno mitocondriale per disfunzione della fosforilazione ossidativa
- 4) produzione di specie reattive dell'ossigeno (O_2 , OH, H_2O_2)
- 5) attivazione di fattori pro-apoptotici.

Il rilascio di sostanze tossiche danneggia i capillari, induce edema locale e incrementa la pressione compartimentale causando ischemia. I leucociti circolanti aderiscono ai capillari attivandosi e trasmigrano verso le cellule muscolari danneggiate, dove rilasciano ROS ed enzimi proteolitici [10] (full text) [11] (Figura 1).

Diagnosi

Dal punto di vista clinico, nella maggior parte dei casi, la rabdomiolisi si presenta con mialgia, miastenia, urine scure (reddish-brown). Nel 50% dei casi il dolore è prevalentemente localizzato ai gruppi della muscolatura prossimale (cosce e spalle) e la cute può presentare segni di necrosi ischemica. Al quadro clinico si possono associare febbre, dolore addominale, nausea e vomito. Si deve comunque sottolineare che più del 50% dei pazienti risulta asintomatico.

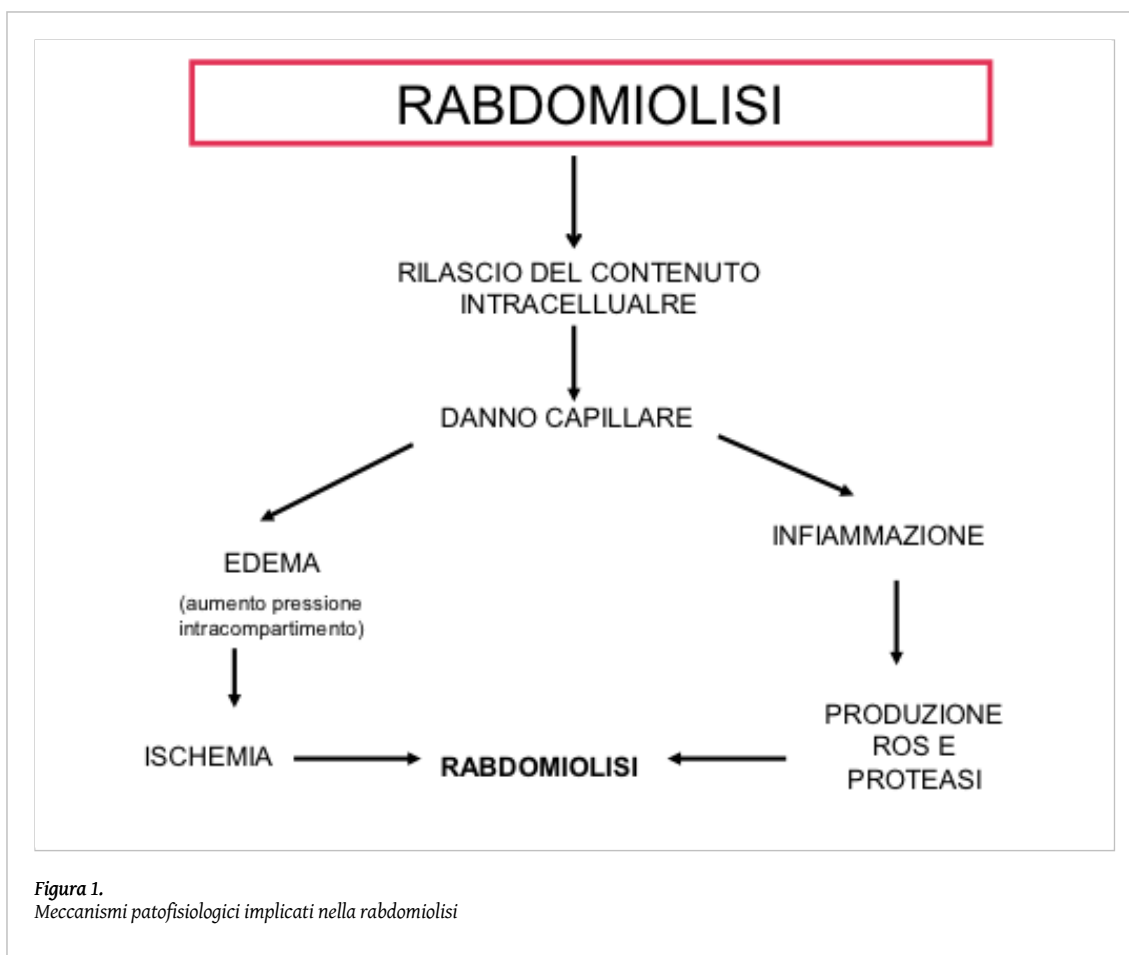
La diagnosi definitiva di rabdomiolisi viene formulata attraverso il dosaggio della CPK e della mioglobina sierica e urinaria [12] (full text) [13].

La mioglobina è composta da una catena polipeptidica di 135 aminoacidi (globina) e da una molecola eme. Il peso molecolare è di 18 kD, circa un quarto rispetto all'emoglobina. La bassa affinità sierica per la mioglobina e il basso peso molecolare ne favoriscono la filtrazione glomerulare. In condizioni fisiologiche la mioglobina viene riassorbita dal tubulo contorto prossimale e proteolizzata in globina e gruppo eme. Una piccola quantità della quota filtrata (0.01-5%) viene normalmente escreta nelle urine (10 $\mu\text{g}/\text{dl}$). La normale concentrazione sierica è di 100 microg/L [14].

Durante la rabdomiolisi, quando la concentrazione urinaria della mioglobina nella preurina supera la capacità di riassorbimento delle cellule epiteliali (0.3 mg/L), la quantità in eccesso appare nelle urine (mioglobinuria microscopica). Il dipstick urinario permette di rilevare la mioglobinuria microscopica attraverso un complesso di perossido organico e o-toluidina. Il principale svantaggio della metodica risulta nella mancata distinzione tra mioglobina ed emoglobina. D'altra parte l'esame microscopico delle urine permette la diagnosi differenziale con i casi di ematuria. Nelle forme più severe di rabdomiolisi, quando la concentrazione plasmatica di miglobina supera i 300 mg/L, le urine assumono colore scuro (mioglobinuria macroscopica) [15] (full text).

In corso di rabdomiolisi i livelli sierici di mioglobina aumentano dopo 1-3 h, raggiungono l'apice in 8-12 h e ritornano a valori normali entro le 24 h dall'esordio del danno acuto. L'emivita della mioglobina è breve (2-3 h). L'incremento dei livelli sierici della CPK rappresenta il marker principale per la diagnosi di rabdomiolisi. La CPK è attiva nel muscolo scheletrico e catalizza il trasporto di un gruppo fosfato dalla creatinina all'ADP producendo ATP e creatinina.

In corso di rabdomiolisi la CPK si eleva dalle prime 2-12 h e raggiunge il picco a 24-72 h dall'evento acuto per tornare a valori di base nei successivi 3-5 giorni [16] (full text). La CPK rappresenta, quindi, un marker diagnostico e di stima del danno muscolare più affidabile rispetto al dosaggio della mioglobina sierica, poiché rimane a livelli elevati per tempi più lunghi (emivita 1-1,5 giorni). Al momento non esiste un cut-off di CPK per la diagnosi di rabdomiolisi [17]. Molti autori accettano come diagnostici valori di CPK superiori cinque volte rispetto alla norma (in assenza di patologia acuta cardiaca e neurologica). Il Clinical Advisory sulle statine suggerisce che la diagnosi di rabdomiolisi correlata all'assunzione di



statine preveda l'associazione di sintomatologia muscolare, l'incremento della CPK superiore a 10 volte rispetto alla normalità, l'incremento della creatininemia e mioglobinuria. Dal danno muscolare e il conseguente rilascio in circolo delle componenti intracellulari derivano: a) iperkalemia, b) iperfosforemia c) iperuricemia d) incremento di lattato deidrogenasi, aspartato aminotrasferasi (sGOT), aldolasi [6] (full text) [18]. Nelle fasi iniziali della rabdomiolisi il sequestro intracitoplasmatico di calcio determina ipocalcemia, generalmente asintomatica. Nelle fasi di recupero, la ripresa funzionale delle pompe muscolari causa l'estrusione del calcio a livello vascolare determinando ipercalcemia [19].

Nelle forme più severe di rabdomiolisi l'anemia e l'ipoalbuminemia rappresentano un fattore prognostico negativo in quanto riflettono l'entità del danno capillare e il grado di espansione dello spazio extracellulare. In rari casi possono insorgere disturbi della coagulazione come trombocitopenia, incremento dei prodotti di degradazione della fibrina, allungamento del tempo di protrombina (PT) [20].

Il dosaggio dei livelli sierici di anidraasi carbonica III e dei frammenti di catene pesanti della mioglobina (aumentati in corso di rabdomiolisi), seppur attuabile, è costoso e scarsamente applicabile in ambito clinico. La Tabella 3 riassume i principali reperti biochimici riscontrati in corso di rabdomiolisi.

Al sedimento urinario possono essere riscontrati cilindri di mioglobina e cristalli di acido urico, la cui formazione consegue al distacco del gruppo eme dall'emoglobina e all'acidificazione del pH urinario. Tali fattori contribuiscono allo sviluppo di insufficienza renale acuta in corso di rabdomiolisi.

L'istochimica, l'immunoistochimica e gli studi sulla respirazione mitocondriale possono portare a una diagnosi etiologica di rabdomiolisi. La biopsia muscolare dovrebbe essere effettuata alcune settimane/mesi dall'evento acuto poiché, nelle fasi più precoci, il preparato è normale o presenta un quadro aspecifico di necrosi cellulare [21] (full text).

Complicanze in corso di rabdomiolisi

Insufficienza renale acuta, disturbi elettrolitici, acidosi metabolica

I meccanismi di base coinvolti nell'induzione di IRA in corso di rabdomiolisi sono rappresentati da: a) vasocostrizione renale e ischemia b) ostruzione da cilindri nel tubulo contorto

Tabella 3. Principali alterazioni biochimiche in corso di rabdomiolisi

Mioglobina	Aumentata
Creatinfosfochinasi (CPK)	Aumentato
Potassemia	Aumentata
Fosforo sierico	Aumentato
Calcio sierico	Inizialmente ridotto poi aumentato
Uricemia	Aumentata
pH	Ridotto (aumentato anion gap)
Lattato deidrogenasi, transaminasi, Aldolasi	Aumentate
Creatininemia	Aumentata
Albuminemia	Ridotta
Ematocrito	Ridotto

distale c) effetto citotossico diretto della mioglobina sulle cellule epiteliali del tubulo contorto prossimale [22] [23] [24].

1. L'accumulo di liquidi all'interno del tessuto muscolare necrotico induce la formazione di un "terzo spazio" e ipovolemia. L'ipovolemia attiva il sistema nervoso simpatico e il sistema renina-angiotensina-aldosterone, incrementa la produzione di molecole vaso-costrittrici (endotelina I, vasopressina) e inibisce la produzione di prostaglandine vasodilatatorie. Il danno muscolare provoca il rilascio di endotossine e citochine ad azione vaso-costrittrice nel sistema circolatorio e la mioglobina rilasciata degrada l'ossido nitrico (NO), il più potente fattore vasodilatatorio endogeno [25] (full text).
2. La deplezione di ATP causa necrosi delle cellule tubulari, accumulo e precipitazione all'interno del lume tubulare della mioglobina e formazione di cilindri. La combinazione della quota di mioglobina filtrata a livello glomerulare con il pH acido delle urine favorisce la formazione dei cilindri con conseguente ostruzione dei tubuli distali che provoca riduzione del flusso ematico e della frazione di filtrazione glomerulare [26].
3. La mioglobina esercita effetti tubulo-tossici diretti sulle cellule del tubulo contorto prossimale. L'attività di riassorbimento operato dalle cellule del tubulo contorto prossimale in risposta all'aumento della quota di mioglobina filtrata causa un sovraccarico cellulare di ferro libero e rilascio di radicali liberi dell'ossigeno. Lo stress ossidativo induce la perossidazione di lipidi, proteine e DNA, causando necrosi tubulare acuta [27].

L'ipovolemia e il pH acido urinario contribuiscono sia all'effetto nefrotossico della mioglobina sia alla precipitazione intratubulare di cristalli di acido urico.

Tra i disturbi elettrolitici in corso di rabdomiolisi, l'iperkalemia severa ($K > 6$ mmol/l) è una complicanza temibile per la possibilità di innesco di severe aritmie fino all'arresto cardio-circolatorio, in particolare quando associata a ipocalcemia.

L'acidosi metabolica presenta un elevato gap osmolare per il rilascio in circolo di acidi fosforici e organici in quantità maggiore rispetto alla quota escreta a livello renale. Fattori concomitanti sono l'acidosi lattica successiva all'ischemia e la ritenzione di tossine uremiche in corso di IRA [28].

Il 7-10% dei casi di IRA negli Stati Uniti è associato a rabdomiolisi. L'incidenza di IRA in corso di rabdomiolisi è, invece, difficile da stabilire. I dati in letteratura riportano una percentuale compresa tra 13% e 50% [29]. In una analisi di 475 pazienti ricoverati per rabdomiolisi, Melli et al. [30], hanno riportato una incidenza di IRA del 46%. Anche se tutte le forme di rabdomiolisi possono indurre IRA, in questo studio, si segnalava una maggiore incidenza di IRA tra pazienti traumatizzati e che assumevano droghe. L'incidenza di rabdomiolisi risultava particolarmente elevata tra i pazienti che presentavano più di un fattore di rischio causale.

Altri lavori, che consideravano solo casistiche che arruolavano solo pazienti ricoverati in terapia intensiva, riportavano una mortalità del 59% in presenza di IRA e 22% in assenza di IRA [31] [32].

Sindrome compartimentale, Coagulazione Intravascolare Disseminata, Insufficienza epatica

La maggior parte dei muscoli è contenuta all'interno di un compartimento rigido costituito per lo più da ossa e fasce muscolari. In corso di rabdomiolisi, il massivo afflusso intramuscolare di liquidi promuove l'aumento della pressione intracompartimentale, auto mantenuto dalla permeabilità capillare e dal ridotto ritorno venoso. I sintomi e segni clinici

più frequenti sono: pallore e dolore locale, riduzione/assenza dei polsi e disturbi sensitivo-motori nei casi più severi di ischemia.

La somministrazione endovenosa di mannitolo riduce la pressione intracompartimentale che può essere monitorata con modalità invasiva attraverso speciali cateteri o con metodica non-invasiva mediante l'ecodoppler [33]. La decompressione per via chirurgica dovrebbe essere praticata quando la pressione intracompartimentale eccede i 40 mmHg [34].

I muscoli danneggiati rilasciano varie sostanze pro-trombotiche (principalmente trombo-plastina) in grado di attivare la cascata coagulativa e nelle forme più severe di rabdomiolisi si può sviluppare la coagulazione intravascolare disseminata. In tali casi è indicata la somministrazione di plasma fresco congelato [35].

Gestione della rabdomiolisi

Prevenzione e trattamento dell'insufficienza renale acuta

Il sequestro intramuscolare di liquidi determina deplezione volêmica. Il principale approccio nella prevenzione dell'insufficienza renale acuta post-rabdomiolisi è la precoce e abbondante replezione di fluidi. La composizione di liquidi da utilizzare rimane, comunque, incerta. Nelle forme rabdomiolitiche da crush-sindrome, la somministrazione di soluzione salina isotonica (10-15 ml/Kg/h) seguita da soluzione salina ipotonica sembra essere la soluzione iniziale ottimale [36] [37].

L'alcalinizzazione delle urine con bicarbonati endovena, ha tre possibili vantaggi: 1) antagonizza la precipitazione urinaria della proteina di Tamm-Horsfall associata al complesso proteina-mioglobina favorita dall'acidità urinaria 2) inibisce l'ossido-riduzione della mioglobina e la perossidazione lipidica riducendo il danno tubulare 3) antagonizza l'effetto vaso-costrittore della mioglobina.

Il principale effetto collaterale dell'alcalinizzazione consiste nella riduzione del calcio ionizzato nel plasma [38] (full text) [39].

Benefici clinici dei bicarbonati ev rispetto alla sola replezione di liquidi non sono stati, tuttavia, confermati, in quanto gli studi effettuati riguardano piccoli campioni e spesso l'utilizzo concomitante di altre sostanze come il mannitolo ne precludono la valutazione della reale efficacia [40] [41] (full text). Nei pazienti con rabdomiolisi c'è, comunque, evidenza che la sola massiva infusione di soluzione salina può contribuire allo sviluppo di acidosi metabolica ipercloremica [42]. Sembra, quindi, ragionevole la contemporanea somministrazione di soluzione salina isotonica e di sodio bicarbonato, monitorando l'andamento dei bicarbonati sierici, della calcemia della potassemia e del pH urinario.

L'utilizzo di diuretici rimane controverso. Il mannitolo potrebbe essere efficace nel creare un gradiente osmotico in grado di richiamare liquidi dai muscoli danneggiati [43] (full text) [44] [45]. La maggior parte dei dati sull'efficacia del mannitolo deriva, tuttavia, da studi su animali e non sono presenti studi clinici controllati a supporto dell'efficacia del mannitolo [21] (full text). L'accumulo di mannitolo (>200 g/die) è stato, inoltre, associato a danno renale acuto da tossicità tubulare e da vasocostrizione. Alcuni autori suggeriscono l'utilizzo del mannitolo nella prevenzione del danno renale acuto indotto da rabdomiolisi e per la gestione della sindrome compartimentale [46] (full text).

Anche per i diuretici dell'ansa non sono riportati dati certi sulla loro reale efficacia in corso di rabdomiolisi; comunque vanno utilizzati secondo la necessità clinica [47] (full text).

Studi sottodimensionati suggeriscono l'utilità di antiossidanti e "scavenger" (pentossifillina, vitamina E, vitamina C) nella prevenzione e nel trattamento del danno renale acuto, anche se, attualmente, mancano dati controllati in grado di confermarne l'efficacia [48]. (Tabella 4)

Trattamento dei disturbi elettrolitici

I disordini elettrolitici associati alla rabdomiolisi devono essere trattati tempestivamente. La correzione dell'iperkalemia può essere ottenuta con bicarbonati e glucosata ipertonica che favoriscono il passaggio del potassio dallo spazio extracellulare a quello intracellulare, associati a diuretici e resine a scambio ionico [49].

L'ipocalcemia, presente nella fase iniziale della rabdomiolisi, dovrebbe essere trattata solo se sintomatica, poiché la somministrazione di calcio ev può incrementare la precipitazione di fosfato di calcio all'interno del muscolo danneggiato [50].

Trattamento dell'acidosi metabolica

Non è raccomandato il trattamento dell'acidosi metabolica se i valori di pH arterioso sono superiori a 7.2 e il bicarbonato sierico è superiore a 15 mEq/l. Alla somministrazione di bicarbonato ev deve seguire una attenta valutazione per complicanze come ipervolemia, alcalosi metabolica, ipokalemia e ipocalcemia [51].

Rabdomiolisi e terapia dialitica

Le indicazioni attuali per l'avvio della terapia dialitica in corso di rabdomiolisi sono:

- 1) l'iperkalemia severa e refrattaria
- 2) l'acidosi metabolica persistente
- 3) il sovraccarico volêmico [12] (full text).

Le tecniche [12] (full text) dialitiche classiche, intermittenti e continue, hanno dimostrato scarsa efficacia nella rimozione della mioglobina dal circolo [52] [53]. La causa è riconducibile a diversi fattori: la mioglobina, per la forma non-sferica e le cariche elettriche intrinseche, possiede un basso coefficiente di diffusione per cui sarebbe opportuna una depurazione attraverso metodiche di tipo convettivo. Il volume di distribuzione della molecola è suddiviso in due compartimenti: uno in equilibrio con il compartimento vascolare (circa 1/10 del peso corporeo) e l'altro con il tessuto muscolare. I due pool non si equilibrano

Tabella 4. Approccio diagnostico- terapeutico nella IRA conseguente a rabdomiolisi

Monitorare lo stato volêmico, pressione venosa centrale e urine 24/h
Dosaggio degli enzimi muscolari (CPK, mioglobina, lattato deidrogenasi, transaminasi)
Valutazione di: creatininemia, azotemia, elettroliti sierici (potassio, calcio e fosforo), esame urine, emocromo, coagulazione, stato acido base
Avviare reidratazione: 400 ml/h soluzione salina isotonica (200-1000 ml/h in base alla gravità del quadro), con monitoraggio della diuresi, potassemia, pressione venosa centrale e delle condizioni generali del paziente
Correggere l'ipocalcemia solo se sintomatica
Valutare il pH urinario. Se < 6.5 alternare alla soluzione salina isotonica con bicarbonati ev (100 mmol)
Sospendere l'idratazione se diuresi < 20 ml per h
Avviare terapia sostitutiva emodialitica se: 1) iperkalemia severa 2), oliguria (<0.5 ml/proKg/h per 12 h), anuria, segni di sovraccarico volêmico, acidosi metabolica resistente (pH< 7.1)
Trattamenti dialitici continui convettivi

rapidamente e i sistemi di purificazione, dovrebbero avere una lunga durata al fine di mantenere livelli sierici stabili di mioglobina. Le membrane ad alta permeabilità sono, pertanto, scarsamente efficaci anche con metodiche convettive, a causa del basso coefficiente di sieving della mioglobina, per cui anche elevati volumi infusivi risultano insufficienti per una buona clearance dialitica della molecola [54] [55]. Alcuni studi hanno, tuttavia, confermato il dimezzamento della mioglobinemia con l'utilizzo di metodiche convettive continue [56] (full text) [57].

Una soluzione in corso di valutazione riguarda l'utilizzo di metodiche convettive continue in associazione a filtri super-high-flux. I filtri super-high-flux presentano un cut-off molecolare di 60 kD e, al momento, sono in fase di studio per la rimozione delle catene leggere libere in caso di mieloma multiplo [58] (full text). Naka et al [59] (full text), ha osservato che con l'utilizzo della metodica CVVH (dose di infusione 2 l/h incrementato progressivamente a 3-4 l/h) con filtri super-high-flux si otteneva in 48/h un decremento della concentrazione sierica di mioglobina da >100000 µg/dl a 16542 µg/dl, calcolando un coefficiente di sieving del 69-72% [59] (full text).

In un altro singolo caso di insufficienza renale acuta indotta da rabdomiolisi l'utilizzo della metodica CVVHDF (Hospal emofiltro AN69) il coefficiente di sieving per la mioglobina era calcolato essere del 40-60% e la clearance della mioglobina di 22 l/die [55].

I dati [55] suggeriscono la potenziale efficacia dialitica di metodiche convettive continue con l'utilizzo di filtri super-high-flux anche se al momento rimane da chiarire il reale impatto di queste metodiche sul recupero della funzione renale e/o sulla mortalità in corso di rabdomiolisi [60] (full text).

Prospettive future

Vista l'introduzione di apoptosi caspasi-dipendente nella fisiopatologia della rabdomiolisi non si esclude che, in futuro, il trattamento dell'IRA in corso di rabdomiolisi preveda l'utilizzo di antiossidanti. Ulusoy et al., ha dimostrato che modelli sperimentali che utilizzavano ratti trattati con estratto di proantocianidina presentavano, rispetto al gruppo non trattato, valori ridotti di caspasi 1, caspasi 3, calpaina 1, coinvolte nel meccanismo di apoptosi caspasi-dipendente. Lo studio segnalava, infine, l'aumento di ossido nitrico sintasi e ossido nitrico inducibile nel gruppo trattato [61].

Conclusioni

La rabdomiolisi è un evento raro conseguente a danno, spesso multifattoriale, della muscolatura scheletrica. La sua prognosi dipende dalla presenza o meno di coinvolgimento renale. Danno renale acuto e iperkalemia aumentano significativamente la mortalità correlata a rabdomiolisi. Quindi la diagnosi precoce e la corretta gestione del danno renale sono fondamentali al fine di migliorare l'outcome della malattia.

Bibliografia

[1] Bosch X, Poch E, Grau JM et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. The New England journal of medicine 2009 Jul 2;361(1):62-72

[2] Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD et al. Rhabdomyolysis: a review. Muscle & nerve 2002 Mar;25(3):332-47

- [3] Prendergast BD, George CF Drug-induced rhabdomyolysis--mechanisms and management. *Postgraduate medical journal* 1993 May;69(811):333-6 (full text)
- [4] Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2001 Sep;12(5):565-9
- [5] Farmer JA Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001 Oct 27;358(9291):1383-5
- [6] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Aug 7;40(3):567-72 (full text)
- [7] Lane R, Phillips M Rhabdomyolysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2003 Jul 19;327(7407):115-6
- [8] Guerini D, Coletto L, Carafoli E et al. Exporting calcium from cells. *Cell calcium* 2005 Sep-Oct;38(3-4):281-9
- [9] Green HJ Cation pumps in skeletal muscle: potential role in muscle fatigue. *Acta physiologica Scandinavica* 1998 Mar;162(3):201-13
- [10] Nigam S, Schewe T Phospholipase A(2)s and lipid peroxidation. *Biochimica et biophysica acta* 2000 Oct 31;1488(1-2):167-81 (full text)
- [11] Nohl H, Gille L, Staniek K et al. Intracellular generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Biochemical pharmacology* 2005 Mar 1;69(5):719-23
- [12] Vanholder R, Sever MS, Ereke E et al. Rhabdomyolysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000 Aug;11(8):1553-61 (full text)
- [13] Beetham R Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Annals of clinical biochemistry* 2000 Sep;37 (Pt 5):581-7
- [14] Lindner A, Zierz S [Rhabdomyolysis and myoglobinuria]. *Der Nervenarzt* 2003 Jun;74(6):505-15
- [15] Khan FY Rhabdomyolysis: a review of the literature. *The Netherlands journal of medicine* 2009 Oct;67(9):272-83 (full text)
- [16] Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T et al. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochimica et biophysica acta* 2006 Feb;1762(2):164-80 (full text)
- [17] Kasper CE, Talbot LA, Gaines JM et al. Skeletal muscle damage and recovery. *AACN clinical issues* 2002 May;13(2):237-47
- [18] Poels PJ, Gabreëls FJ Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clinical neurology and neurosurgery* 1993 Sep;95(3):175-92
- [19] Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP et al. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982 May;61(3):141-52
- [20] Bagley WH, Yang H, Shah KH et al. Rhabdomyolysis. *Internal and emergency medicine* 2007 Oct;2(3):210-8
- [21] Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE et al. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Critical care (London, England)* 2005 Apr;9(2):158-69 (full text)
- [22] Sułowicz W, Walatek B, Sydor A et al. Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2002 Jan;8(1):CR24-7
- [23] Sheridan AM, Bonventre JV Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2000 Jul;9(4):427-34
- [24] Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA et al. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Critical care medicine* 2002 May;30(5 Suppl):S235-40
- [25] Zager RA, Burkhart KM Differential effects of glutathione and cysteine on Fe2+, Fe3+, H2O2 and myoglobin-induced proximal tubular cell attack. *Kidney international* 1998 Jun;53(6):1661-72 (full text)
- [26] Russell TA Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. *Nephrology nursing journal : journal of the American Nephrology Nurses' Association* 2005 Jul-Aug;32(4):409-17; quiz 418-9
- [27] Fernández-Solá J, Grau JM, Pedro-Botet JC et al. [Nontraumatic rhabdomyolysis: a clinical and morphological analysis of 53 cases]. *Medicina clinica* 1988 Feb 6;90(5):199-202
- [28] de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH et al. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive care medicine* 2003 Jul;29(7):1121-5
- [29] Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH et al. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Renal failure* 1995 Jul;17(4):467-74
- [30] Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR et al. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 2005 Nov;84(6):377-85
- [31] Zager RA, Gamelin LM Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *The American journal of physiology* 1989 Mar;256(3 Pt 2):F446-55
- [32] Zager RA Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1989 May;60(5):619-29
- [33] Edwards S Acute compartment syndrome. *Emergency nurse : the journal of the RCN Accident and Emergency Nursing Association* 2004 Jun;12(3):32-8
- [34] Perron AD, Brady WJ, Keats TE et al. Orthopedic pitfalls in the ED: acute compartment syndrome. *The American journal of emergency medicine* 2001 Sep;19(5):413-6
- [35] Gonzalez D Crush syndrome. *Critical care medicine* 2005 Jan;33(1 Suppl):S34-41
- [36] Bonventre J, Shah S, Walker P, Humphrey SM. Rhabdomyolysis induced acute renal failure. In: Jacobson H, Striker G, Klahr S, editors. *The principles and practice of nephrology*. (2nd Ed). St. Louis: Mosby;1995:569-73
- [37] Shimazu T, Yoshioka T, Nakata Y et al. Fluid resuscitation and systemic complications in crush syndrome: 14 Hanshin-Awaji earthquake patients. *The Journal of trauma* 1997 Apr;42(4):641-6
- [38] Gunal AI, Celiker H, Dogukan A et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Jul;15(7):1862-7 (full text)
- [39] Homsi E, Barreiro MF, Orlando JM et al. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Renal failure* 1997 Mar;19(2):283-8

- [40] Brown CV, Rhee P, Chan L et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *The Journal of trauma* 2004 Jun;56(6):1191-6
- [41] Moore KP, Holt SG, Patel RP et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *The Journal of biological chemistry* 1998 Nov 27;273(48):31731-7 (full text)
- [42] Ho AM, Karmakar MK, Contardi LH et al. Excessive use of normal saline in managing traumatized patients in shock: a preventable contributor to acidosis. *The Journal of trauma* 2001 Jul;51(1):173-7
- [43] Zager RA, Foerder C, Bredl C et al. The influence of mannitol on myoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1991 Oct;2(4):848-55 (full text)
- [44] Better OS, Rubinstein I, Winaver JM et al. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney international* 1997 Oct;52(4):886-94
- [45] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R et al. Acute renal failure. *Lancet* 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):417-30
- [46] Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr et al. Mannitol-induced acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1997 Jun;8(6):1028-33 (full text)
- [47] Kellum JA The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Critical care (London, England)* 1997;1(2):53-59 (full text)
- [48] Holt S, Reeder B, Wilson M et al. Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999 Apr 10;353(9160):1241
- [49] Evans KJ, Greenberg A Hyperkalemia: a review. *Journal of intensive care medicine* 2005 Sep-Oct;20(5):272-90
- [50] Holt SG, Moore KP Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive care medicine* 2001 May;27(5):803-11
- [51] Harriston S A review of rhabdomyolysis. *Dimensions of critical care nursing : DCCN* 2004 Jul-Aug;23(4):155-61
- [52] Bellomo R, Daskalakis M, Parkin G et al. Myoglobin clearance during acute continuous hemodiafiltration. *Intensive care medicine* 1991;17(8):509
- [53] Nicolau DP, Feng YJ, Wu AH et al. Evaluation of myoglobin clearance during continuous hemofiltration in a swine model of acute renal failure. *The International journal of artificial organs* 1996 Oct;19(10):578-81
- [54] Nicolau D, Feng YS, Wu AH et al. Myoglobin clearance during continuous veno-venous hemofiltration with or without dialysis. *The International journal of artificial organs* 1998 Apr;21(4):205-9
- [55] Amyot SL, Leblanc M, Thibeault Y et al. Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive care medicine* 1999 Oct;25(10):1169-72
- [56] Ronco C Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Critical care (London, England)* 2005 Apr;9(2):141-2 (full text)
- [57] Mikkelsen TS, Toft P Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005 Jul;49(6):859-64
- [58] Hutchison CA, Cockwell P, Reid S et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Mar;18(3):886-95 (full text)
- [59] Naka T, Jones D, Baldwin I et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Critical care (London, England)* 2005 Apr;9(2):R90-5 (full text)
- [60] Hutchison CA, Cook M, Heyne N et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials* 2008 Sep 28;9:55 (full text)
- [61] Ulusoy S, Ozkan G, Alkanat M et al. Perspective on rhabdomyolysis-induced acute kidney injury and new treatment options. *American journal of nephrology* 2013;38(5):368-78