

ESETISMERTETÉS

Rhabdomyolysis mint a biliaris obstrukció első klinikai jele

VÁRADY Tímea, ARÁNYI József, TÓTH Kinga, PENYIGE József, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, II. Sz. Belgyógyászati (Gasztroenterológia-Nefrológia) Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS – A klinikai gyakorlatban elterjedt sztatinterápia mellékhatásai során leggyakrabban izompanaszokkal találkozunk. Ennek legsúlyosabb formája a rhabdomyolysis, amely potenciálisan életveszélyes következményekkel járhat. Az állapot kezelése mellett az etiológia tisztázása minden esetben szükséges. Egyes hajlamosító állapotok mellett a sztatinek metabolizációjának sérülése lehet a kulcsmozzanat. Esetünkben nem gyógyszer-interakció, hanem a sztatín májon keresztüli kiürülésének gátlása vezetett rhabdomyolysis kialakulásához és derített fényt egy addig tünetmentes betegségre.

Kulcsszavak: esetleírás, sztatín, rhabdomyolysis, biliaris obstrukció, veseelégtelenség

Rhabdomyolysis as the first clinical sign of biliary obstruction

Várady T, Arányi J, Tóth K, Penyige J, Dolgos Sz.

Summary – The most common side effects of the widely prescribed statin therapy are muscle related symptoms. The most severe complication is rhabdomyolysis, which carries potential life threatening consequences. After the initiation of treatment of the clinical situation we have to search for the etiology as well. Beside certain conditions predisposing to muscle injury, the key point may be the change in statin metabolism. Here we present the case of a statin induced rhabdomyolysis not caused by drug interaction, but due to the impaired biliary excretion of atorvastatin, which revealed a previously symptom-free disease with biliary obstruction.

Keywords: case report, statin, rhabdomyolysis, biliary obstruction, renal failure

Esetbemutató

A 77 éves nőbeteg anamnéziséből kiemelendő több mint 20 éve lezajlott akut myocardialis infarctus, ehhez kötődő tartós klopidozól és atorvasztatin szedése. Aktuálisan a beteget neurológiai osztályon vizsgálták napok alatt fokozódó súlyos, főként alsó végtagokat érintő izomgyengeség miatt. Neurológiai konzílium alsó végtagi túlsúlyú tetraparesist véleményezett, koponya-CT-n krónikus multiplex vascularis laesiók mellett friss eltérés nem igazolódott. Laborvizsgálattal extrém emelkedett kreatinínáz- (CK 73 220 U/l), LDH- (5534 U/l), emelkedett transzaminázértékek (GOT 2145 U/l, GPT 776 U/l, GGT 911 U/l, ALP 933 U/l), emelkedett szérumbilirubin-szint (51/25 μ mol/l), akut veseelégtelenség (kreatinin 234 μ mol/l, CN 18 mmol/l, GFR 17 ml/perc/1,72 m²), normokalaemia, normális CRP igazolódott. Vizeletvizsgálat haemoglobinuriát, az üledékben urát-kristályok ürülését igazolta.

A kezdeti vizsgálatokat követően a beteg ellátása, kivizsgálása osztályunkon folytatódott. A klinikum és a laboreltérések alapján akut veseelégtelenséggel járó rhabdomyolysist véleményeztünk.

Sztatinterápia felfüggesztése mellett masszív parenteralis folyadékpótlást indítottunk, amelyre retenciós értékei nagyon lassú regressziót mutattak, de diuresise mindvégig megtartott volt, vese-pótló kezelésre nem szorult. A rhabdomyolysis kialakulásában trauma, extrém izomterhelés, hyperthermia nem merült fel. A

Levelező szerző:

Dr. Dolgos Szilveszter,
Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály;
1032 Budapest, Bécsi út 132.
E-mail: dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.026>

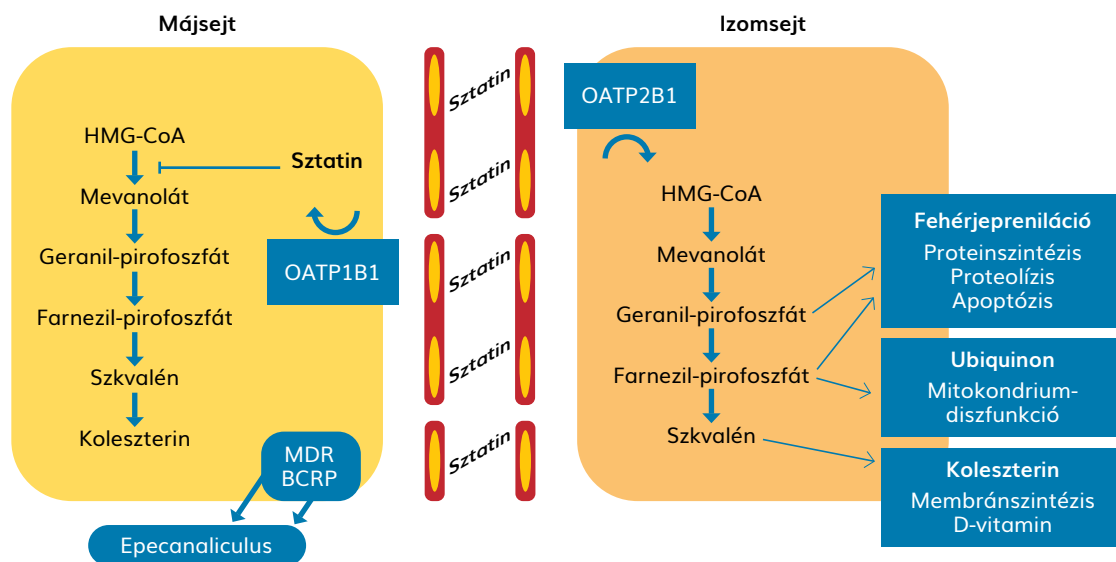
Hypertonia és Nephrologia
2022;26(5):247-50.

klinikai kép stabil dózisz sztatinszedés mellett alakult ki, ezért a klinikai kép hátterében valamely hajlamosító tényező és sztatinszedés együttesét, vagy a sztatín metabolizmusának megváltozását valószínűsítettük. Vizsgálatainkkal a hypothyreosist kizártuk, autoimmun myopathia irányába szerológiai vizsgálatot helyeztünk kilátásba. A beteg részletes kikérdezése alapján sztatint érintő gyógyszer-interakcióra sem derült fény. A laborvizsgálattal észlelt jelentősen emelkedett LDH- és transzaminázértékek hátterében masszív izomnecrosis merült fel, ugyanakkor az obstrukciós hepaticus enzim emelkedésének hátterében a rutin hasi ultrahangvizsgálat kifejezett intrahepaticus epeúti tágulatot és tág ductus choledochust igazolt.

Klopidozól felfüggesztése után ERCP történt, amely során Vater-papilla-adenomának megfelelő kép, a ductus choledochus distalis szakaszán szűkület igazolódott. Sphincterotomia és epeúti stentimplantáció történt. Bár a betegnél emelkedett CA-19-9-szint (213 U/ml) volt mérhető, a sphincterotomia miatt Vater-papilla-biopsziát csak a későbbiekben végeztünk. Az egyelőre 10 ml/perc körüli GFR-re tekintettel CT-, illetve MR-vizsgálatát halasztottuk. Időközben az immunszerológia negatívnak bizonyult. Kezdetben, mivel a beteg izomgyengesége a sztatín elhagyása ellenére is tovább perzisztált, a ritka immunmediált nekrotizáló myositis lehetősége is felmerült.

A klinikai képet újragondolva, arra a következtetésre jutottunk, hogy a fokozott sztatínhatás ezúttal nem a (klinikusi köztudatban már rögzült) CYP3A4 enzimgátló, illetve -transzport

1. ábra. A sztatinkok mind a májsejtbe, mind az izomsejtbe az organikus anion transzport proteinek (OAT) segítségével jutnak be. Metabolizáció után a sztatinkok biliaris excretiója az MDR (multidrug resistance) és BCRP (breast cancer resistance protein) transzportmolekulák segítségével valósul meg. A HMG-CoA-reduktáz gátlása és a mevanolát útvonal sérülése az izomsejtben a fehérjepreniláció változásán keresztül, illetve az ubiquinonszint csökkenésén és a mitokondriális energiatermelés sérülésén keresztül végeredményben az izomsejt apoptózist segíti elő. Ezen változásokat teszik felelőssé a myotoxicus mellékhatások kialakulásában (9)



molekulagátló gyógyszerekkel való interakció, hanem az atorvasztatin biliaris excretiójának akadályozása révén jött létre. A betegnél a későbbiekben számos alkalommal észleltünk epeúti stentmigrációt, következményes cholangitist, ami miatt többszöri ERCP és stent-újrapozicionálás történt, illetve elhúzódó antibiotikus kezelésre volt szükség. Bár a Vater-papilla-biopszia malignitást nem igazolt, a későbbiekben extrém emelkedést mutató CA-19-9-szint (1200 U/ml) miatt epeúti szövettani mintavétel történt, amely pancreatobiliaris adenocarcinoma jelenlétét igazolta, illetve az epeúti obstrukció tartós megoldására epeúti fémstent-implantáció történt. Az időközben normalizálódott vesefunkció és CK-szint mellett a beteg onkológiai gondozásba került.

Megbeszélés

Az átlagpopuláció túlnyomó többségét érintő cardiovascularis betegségek gyógyszeres terápiájában alapvető szerepet kapnak a lipidcsökkentésben hatékony sztatinkok. Hatásukat a koleszterinbioszintézis sebességhatározó lépésének, a HMG-CoA-reduktáz enzim működésének gátlásán keresztül fejtik ki. A legpotensebb molekula az atorvasztatin és a rozuvasztatin, amelyek dóziszfüggően 38–52%-os, illetve 52–63%-os LDL-koleszterin-szint-csökkenéshez vezetnek (1, 2). A sztatinkokkal kapcsolatos mellékhatásokat és pleiotrop hatásokat illetően egyre több adattal rendelkezünk. Egyértelműen az izmokat érintő, myotoxicus mellékhatások a leggyakoribbak (statin associated muscle symptoms – SAMS). Májenzim-emelkedés szintén gyakran előfordul, azonban dózisredukció vagy sztatinváltás csak a normálértéket háromszorosan meghaladó enzimértékek esetén szükséges, rutinszerű rendszeres májenzim-ellenőrzést újabban az FDA nem is javasol

(3). Lényeges azonban kiemelni, hogy a sztatinkok döntően biliaris excretióval ürülnek a szervezetből, ezért az obstruktív májbetegségek szintén fontos hajlamozó tényezők a myotoxicus mellékhatásokkal kapcsolatban. Amennyiben obstrukciós májenzim-emelkedés észlelhető, mindenképpen megfontolandó a sztatín átmeneti felfüggesztése és mihamarabbi kivizsgálás az epeúti obstrukció okának kiderítésére.

Az irodalomban beszámoltak olyan esetről, amikor sztatinszedés mellett az epeúti intervenciót követően alakult ki rhabdomyolysis és akut veseelégtelenség az átmeneti epeúti obstrukció és gátlott sztatínürülés következtében (4). Egy másik esetben pedig az abdominalis nyirokcsomó-metasztázisok okozta ductus choledochus kompresszióra és biliaris obstrukcióra rhabdomyolysis kialakulása kapcsán derült fény egy antiandrogén és adjuváns sztatínkezelésben részesülő prostatacarcinomás betegnél (5).

A sztatinkok okozta gyakori izompanaszok hátterében álló okok jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezik, amelyek hátterében alapvetően genetikai eltéréseket és az izomzat energia-háztartásában létrejövő változásokat feltételeznek (6, 7) (1. ábra). A sok esetben nehezen objektivizálható panaszok, sajnos, gyakran a terápiahűség rovására mennek. Az izompanaszok közé soroljuk a myalgia (izomfájdalom, „flu-like” tünetek CK-emelkedés nélkül), a myopathiát (izomgyengeség izomfájdalomtól függetlenül, normál vagy emelkedett CK-val), a myositist (izomgyulladás) és az izomnecrosist (CK-emelkedés). 3-10-szeres CK-enzim-emelkedés esetén enyhe, 10-50-szeres esetén mérsékelt, 50-szeres fölötti emelkedés esetén pedig súlyos izomnecrosisról beszélünk. Izomnecrosis (következményes izomtűnetek) és myoglobinuria/pigmentnephropathia együttese esetén beszélünk rhabdomyolysissról (8).

1. táblázat. A két legpotensebb sztatín (atorvasztatin, rozuvasztatin) alapvető tulajdonságai

	Atorvasztatin	Rozuvasztatin
Metabolizáció	CYP3A4-függő	citokróm P450 enzimek gyenge szubsztrátja
Májsejttranszport-molekulák	OAT és BCRP	OAT és BCRP
Oldékonyság	lipofil	hidrofil
Renalis excretio	2%	10%

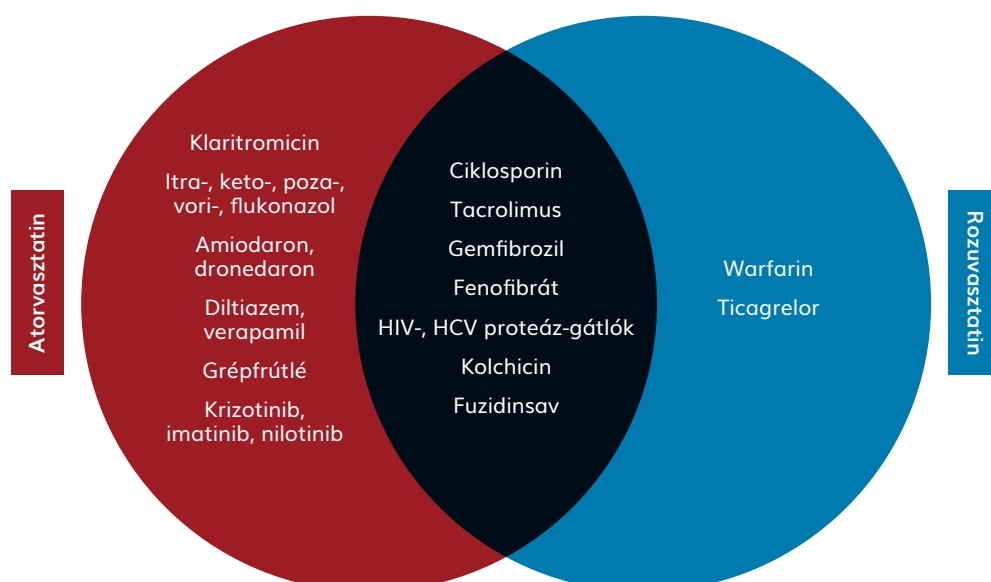
Sztatinszedés melletti súlyos izomkárosodás csak ritkán, az esetek nagyjából 0,1%-ában jelentkezik, gyakorlatilag csak gyógyszer-interakció vagy más hajlamosító tényező együttes fennállása esetén. Az izomkárosodás esélye függ a sztatín dózistól és típusától is, amelyben főként a gyógyszer akkumulációja, a májban való metabolizációja meghatározó.

A két leggyakrabban alkalmazott és leghatékonyabb sztatín alapvető tulajdonságait és a velük kapcsolatos leggyakoribb gyógyszer-interakciókat a 1. táblázatban és 2. ábrán foglaltuk össze.

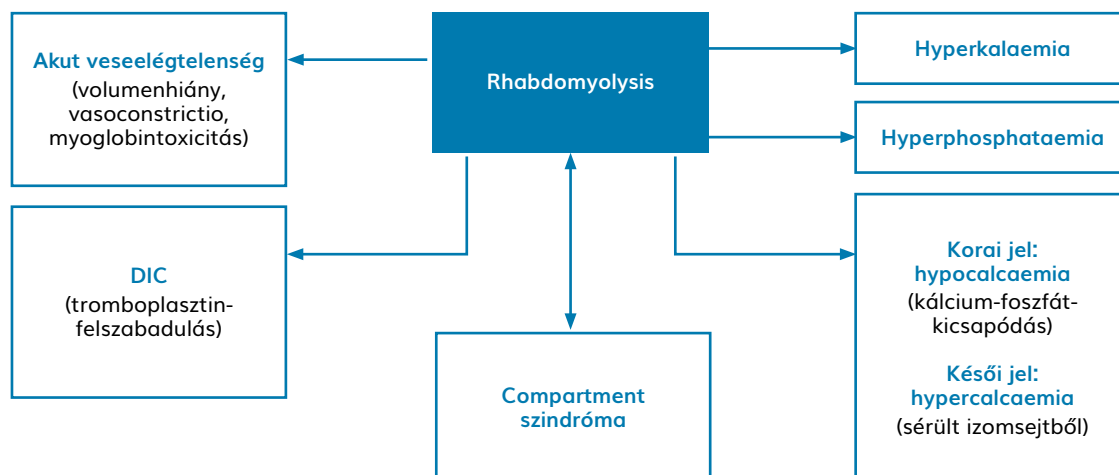
A gyógyszer-interakciók mellett fontos bizonyos betegségeket is keresnünk izompanaszokkal jelentkező sztatint szedő betegeknél, amelyek hajlamosítanak ezen tünetek megjelenésére vagy akár rhabdomyolysishez is vezethetnek. Az egyik ilyen állapot a hypothyreosis, amely önmagában is proximális izomgyengeséggel és gyakori CK-emelkedéssel jár. Az alacsony D-vitamin-szint, a hypokalaemia és a hypophosphataemia, a diabeteses ketoacidosis szintén hajlamosító állapot lehet. Sztatinszedés mellett az amyotrophiás lateralsclerosis, a myasthenia gravis, a dermatomyositis/polymyositis, az inclusiós test myositis tünetei hamarabb jelentkezhetnek, bizonyos öröklött anyagcsere-betegségek tünetei romolhatnak. Nagyon ritkán, 100 000 betegből 2-3 esetben pedig maga a sztatinszedés válthat ki immunmediált nekrotizáló myositist (10). Utóbbi esetben a jellegzetesen proximális izomgyengeség és a jelentős CK-emelkedés a sztatín elhagyása ellenére perzisztál. Az állapot hátterében HMG-CoA-reduktáz-ellenes

autoantitestek keletkezése mutatható ki, amelyek azonosítása egyrészt diagnosztikus, másrészt a titerszint – egyes megfigyelések szerint – összefüggést mutat a betegség súlyosságával. EMG-vel myopathia, spontán aktivitási jelek észlelhetők, az izombiopszia pedig pauci-immun nekrotizáló myositist mutat, tipikusan lymphocytás infiltráció nélkül. Kezelésében alapvető az elhúzódó szteroidteápia, immunszuppresszív szerek (metotrexát, azathioprin, mikofenolat-mofetil, rituximab), refrakter esetekben pedig IVIG adása (11).

Az izmokat érintő károsodás legsúlyosabb formája a rhabdomyolysis. A rhabdomyolysistről definíciószerűen izomnecrosis, következményes izomfájdalom és/vagy izomgyengeség, valamint myoglobinuria (tea/kólaszerű vizelet) együttes fennállása esetén beszélünk. A rhabdomyolysis megelőzése és felismerése a potenciálisan életveszélyes szövődmények miatt fontos. A folyamat során etiológiától függetlenül az izomsejt energiaellátásának és energiaigényének felbomlása jön létre. A Na/K-ATP-áz leállása emelkedett intracelluláris nátrium- és kalciumkoncentrációhoz vezet, amely sejtduzzanat és enzimátikus változások nyomán végül a sarcolemma sérüléséhez, a sejttartalom kiáramlásához vezet. A többek között kiáramló myoglobin önmagában nem nephrotoxicus, azonban a belőle savas közegben felszabaduló ferrihematin igen. Emellett a myoglobinprecipitáció okozta tubularis obstrukció szintén hozzájárul az akut veseelégtelenség kialakulásához (12). Ez az esetek 10-40%-ában alakul ki, ami akár vesepótló kezelést is szükségessé tehet. A szövetsérülés és tromboplasztinfelszabadulás

2. ábra. Az atorvasztatint és rozuvasztatint érintő leggyakoribb gyógyszer-interakciók

3. ábra. A rhabdomyolysis legsúlyosabb szövődményei



kapcsán kialakuló DIC, illetve a hirtelen kialakuló ionzavarok akár fatális kimenetellel is járhatnak (3. ábra). A terápia legfontosabb feladata az akut veseelégtelenség kialakulásának megelőzése, a sav-bázis eltérések és ionzavarok korrigálása. Kezdetben agresszív, 500-1000 ml/h volumenpótlás szükséges egyrészt a renális ischaemiás károsodás kivédésére, másrészt a tubularis áramlás fenntartására, a hemipigment-toxicitás és castképződés megelőzésére, amíg a CK 5000 U/l alá nem csökken, a céldiuresis 200 ml/h. Alkalizálás javasolt bikarbonát adásával (150 ml 8,4%-os Na-bikarbonát 1000 ml 5%-os glükózoldatban, 200 ml/h sebességgel), ami hypocalcaemia, 7,5 fölötti pH, illetve 30 mmol/l HCO_3^- -szint elérése esetén felfüggesztendő. A kacsdiuretikumok a hypocalcaemiát és a castképződést még fokozhatják is, ezért adásuk kizárólag volumentöbblet esetén jön szóba. A már kialakult veseelégtelenség esetén pedig hyperkalaemia, súlyos sav-bázis eltérés, volumentöbblet és oliguria korrigálására vesepótló kezelés indítása szükséges.

Összefoglalás

A számos gyógyszer-interakció, illetve myotoxicitásra hajlamosító állapot miatt a kórházi nefrológiai gyakorlatban találkozhatunk a sztatinok okozta mellékhatásokkal, akár súlyos-életveszélyes állapotot eredményező rhabdomyolysissal is. Saját gyakorlatunkban a fent bemutatott eseten kívül a közelmúltban még két olyan beteget kezeltünk, akiknél epeúti obstrukció (és cholangitis) következtében a változatlan dózissal atorvasztatinterápia mellett rhabdomyolysis alakult ki. Mindhárom esetben az epeúti obstrukció operatív endoszkópos megoldása, valamint a komplex konzervatív terápia eredményeként a rhabdomyolysist kísérő akut vesefunkció-romlás visszafordítható volt, illetve fatális szövődmény nem alakult ki.

Irodalom

1. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81(5):582-7. PubMed PMID: 9514454. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00965-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00965-x)
2. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1(4):495-505. PubMed PMID: 15030249. <https://doi.org/10.1586/14779072.1.4.495>
3. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs 2016. 2022. 07. 30.
4. Kolhe N, Lewis J, McCulloch TA. Risk of statin-induced rhabdomyolysis in patients with hepatic impairment. *BMJ Case Rep* 2014;2014. Epub 20140911. PubMed PMID: 25213784; PubMed Central PMCID: PMC4166132. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204013>
5. Desikan SP, Sobash P, Fisher A, Desikan R. Statin-Induced Rhabdomyolysis Due to Pharmacokinetic Changes From Biliary Obstruction in a Patient With Metastatic Prostate Cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;8:2324709620947275. PubMed PMID: 32755252; PubMed Central PMCID: PMC7543161. <https://doi.org/10.1177/2324709620947275>
6. Brunham LR, Baker S, Mammen A, Mancini GBJ, Rosenson RS. Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res* 2018;114(8):1073-81. PubMed PMID: 29878063; PubMed Central PMCID: PMC6014181. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy119>
7. Patrick du Souich GR, Robert Dufour. Myotoxicity of statins: Mechanism of Action. *Pharmacol Ther* 2017;175:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.029>
8. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3Suppl):S58-71. PubMed PMID: 24793443. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>
9. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine* 2020;87(1):37-42. Epub 20190206. PubMed PMID: 30735805. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.018>
10. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med* 2016;374(7):664-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1515161>
11. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(1):11-20. PubMed PMID: 29480216; PubMed Central PMCID: PMC5836404. <https://doi.org/10.3233/JND-170282>
12. Arányi J, Radó J. Rhabdomyolysis in a medical student induced by body-building exercise (rhabdomyolysis following acute muscular exertion). *Orv Hetil* 1992;133(31):1965-7. PubMed PMID: 1495807.