

儿童急性横纹肌溶解症的临床特点

刘竹枫 张碧丽 王文红 张暄

(天津市儿童医院肾脏科, 天津 300074)

横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)是一组各种原因所致的骨骼肌损伤致细胞膜受损, 细胞内容物(酶类、蛋白质、离子等物质)释放入血所致的一组临床综合征^[1]。美国每年有超过25000人次RM的病例报道, 急性肾损伤(AKI)是其最常见的并发症^[2]。RM国内尚无确切的流行病学资料, 儿童更为少见, 儿童RM发病率为0.26%^[3], 易被儿科医生忽视而致严重并发症危及生命。本研究回顾性分析近5年来我院收治的8例RM患儿的病因、临床表现、治疗及预后, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2010年1月至2015年1月我院确诊为RM的8例患儿, 其中男性6例, 女性2例, 年龄4个月至14岁, 平均年龄 11 ± 5 岁。

1.2 诊断标准

诊断标准参照文献^[1-2]: (1)存在导致横纹肌溶解的诱因; (2)血清肌酸激酶(CK) \geq 正常值5倍(>1000 U/L); (3)血和(或)尿肌红蛋白明显增高; (4)尿潜血阳性而镜下未见红细胞。

1.3 方法

对8例患儿的一般病史、临床特点、体格检查、实验室检查结果及治疗、预后等进行回顾性分析。

2 结果

2.1 诱发因素

8例患儿中, 感染为主要病因, 共7例(88%),

其中剧烈运动合并感染4例, 单纯感染诱发3例; 癫痫并低磷血症1例(12%)。初发RM 7例(88%), 再发RM 1例(12%)。

感染导致RM病原学检出情况: 细菌感染3例(肺炎链球菌2例、嗜肺军团菌1例); 支原体感染2例; 病毒感染1例(呼吸道合胞病毒)。

剧烈运动后发生RM 4例, 包括体育课蹲起200~400个后发生RM 3例, 军训后发生RM 1例。

2.2 临床表现

8例患儿发病到就诊时间为6h至11d不等。临床表现为棕红色尿7例, 肌肉肿胀6例, 肌肉疼痛6例(其中1例因年龄小于1岁, 1例因脑瘫、癫痫不能自诉乏力、肌痛), 乏力5例, 发热3例, 肌张力增高1例。2例在疾病初期出现一过性高血压, 1例合并AKI。患儿临床表现及一般资料见表1。

2.3 实验室检查

(1)血生化检查: 8例患儿血清CK水平均升高5倍以上, 其中3例升高500倍以上, 2例升高250倍以上。6例患儿行血肌红蛋白(Mb)检测, 均显著高于正常。8例患儿行血磷酸肌酸同工酶(CKMB)检测, 均升高, 其中3例CKMB/CK $>1\%$ 。8例患儿行乳酸脱氢酶(LDH)检测, 均升高, 最高达4929 U/L。8例患儿门冬氨酸氨基转移酶(AST)均升高; 6例患儿丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高, 且以AST升高更明显, 其中3例患儿AST/ALT >3 。8例患儿CK/AST >20 。1例患儿血肌酐升高。8例患儿均行电解质检查, 仅1例示低磷血症, 其余均正常。8例患儿的血生化检查结果见表2。

[收稿日期] 2015-03-28; [接受日期] 2015-05-28

[作者简介] 刘竹枫, 女, 硕士, 主治医师。

表1 8例RM患儿的临床表现及并发症

例号	性别	年龄	病程	临床表现						并发症	
				发热	乏力	肌肉疼痛	肌肉肿胀	肌张力	红色尿	高血压	AKI
1	男	14岁	3d	-	+	双下肢	+	正常	+	-	-
2	女	13岁	6d	-	+	双下肢	+	正常	+	-	-
3	男	9岁	6h	+	+	双下肢	-	正常	+	-	-
4	男	11岁	11d	-	+	双下肢	+	正常	+	+	+
5	男	13岁	3d	-	-	双下肢	+	正常	+	+	-
6	男	3岁	3d	-	+	双下肢	+	正常	+	-	-
7	女	10岁	4d	+	不详	不详	+	增高	+	-	-
8	男	4个月	4d	+	不详	不详	-	正常	-	-	-

注：“+”示阳性；“-”示阴性。AKI：急性肾功能衰竭。

表2 8例RM患儿的血生化检查结果

例号	CK (24~195 U/L)	CKMB (0~24 U/L)	Mb (0~90 ng/mL)	LDH (130~280 U/L)	ALT (0~40 U/L)	AST (8~40 U/L)	m-AST (0~15 U/L)	电解质
1	131277	1022	未检测	7695	358	2098	313	正常
2	110960	2090	13550	3800	1167	3280	未检测	正常
3	62685	4608	298.2	1734	197	460	72	正常
4	1855	34	未检测	505	181	95	26	正常
5	155835	445	409.9	4929	434	1514	303	正常
6	3584	65	140.6	502	33	81	20	正常
7	90419	700	256	3218	559	2077	未检测	血磷降低
8	3200	72	未检测	380	21	68	17	正常

续表2

例号	LDH1 (16%~31%)	LDH2 (29%~42%)	LDH3 (17%~26%)	LDH4 (6.0%~12%)	LDH5 (3.0%~17%)	SCR (53~114.9 mmol/L)	BUN (2.5~8.2 mmol/L)	CYSC (0~1.02 mg/L)
1	6.9	12.4	17.3	26.3	37.1	75.3	5.5	未检测
2	6.5	22.3	32.7	17.4	21.1	62	3	0.82
3	未检测	未检测	未检测	未检测	未检测	60.4	3.3	0.88
4	未检测	未检测	未检测	未检测	未检测	121	7.7	1.41
5	4.9	7.6	12.4	31.4	43.7	62.7	3.7	0.6
6	未检测	未检测	未检测	未检测	未检测	48.1	3.1	0.73
7	25.4	23.7	15.5	14.3	21.1	54	3.3	未检测
8	22.9	29.6	21.5	12.9	13.1	41.3	1.3	0.89

注：CK：肌酸激酶；CKMB：磷酸肌酸同工酶；Mb：肌红蛋白；LDH：乳酸脱氢酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：门冬氨酸氨基转移酶；m-AST：天冬氨酸氨基转移酶线粒体同工酶；LDH1~5：乳酸脱氢酶的5种同工酶形式；SCR：血肌酐；BUN：尿素氮；CYSC：胱抑素C。各指标后括号中的值为其参考值。

(2) 尿液检查：8例患儿中，尿检异常6例，表现为尿蛋白(±)~(3+)，尿潜血(2+)~(3+)，尿红细胞(0~1至5~7个/高倍视野)。

(3) 其他辅助检查：8例患儿中7例行心电图检查，其中2例提示肌源性损害，5例正常。7例行超声心动检查，1例提示卵圆孔未闭，余6例

未见异常。2例行血及尿代谢病筛查，1例提示轻度酮尿性双羧酸尿。

2.4 治疗

(1) 抗感染：8例患儿中6例进行了抗感染治疗，根据病原学结果调整用药，6例应用头孢类抗生素，2例应用阿奇霉素，1例应用利巴韦林，

头孢类抗生素联合阿奇霉素2例。

(2) 所有患儿进行水化、碳酸氢钠碱化尿液治疗。

(3) 根据患儿病情不同进行个体化治疗, 包括控制惊厥发作、降温、利尿、降压、保护肾功能及对症支持治疗。

2.5 转归及预后

(1) 临床表现: 伴发热者治疗后2~5 d体温恢复正常; 乏力症状治疗后4~7 d缓解; 肌肉疼痛治疗后1~8 d缓解; 肌肉肿胀治疗后3~8 d消退; 1例肌张力增高者因原发病(癫痫、脑瘫)导致肌张力增高未缓解; 红色尿治疗后0.5~3 d消失; 2例高血压者均为一过性自行缓解。1例合并AKI者仅病初一过性高血压, 无浮肿、少尿、无尿, 动态检测血生化指标治疗后10 d恢复正常。

(2) 实验室指标: CK下降50%所需时间为2~3 d, CK下降至<1000 U/L所需时间为3~15 d, 住院期间恢复正常1例, 所需时间10 d; CKMB住院期间恢复正常3例, 所需时间6~10 d; Mb住院期间恢复正常2例, 所需时间3~4 d; LDH住院期间恢复正常3例; ALT恢复正常2例; AST恢复正常3例; m-AST恢复正常3例; 尿常规出院时均正常。

8例患儿出院后进行电话随访2周至1年, 1例死于原发病(脑瘫、癫痫), 余7例痊愈。7例痊愈的患儿中, 4例2周至3个月内复查生化指标均恢复正常。

3 讨论

RM的病因多种多样, 一般分为物理损伤和非物理损伤。物理损伤包括挤压伤、电击伤、过度运动、癫痫、严重的哮喘、精神情绪激动等。非物理损伤包括药物或毒物、感染、电解质紊乱或内分泌异常、遗传代谢因素等。研究显示常见的病毒包括流感病毒A或B、EB病毒、CMV病毒、HIV病毒、柯萨奇病毒等^[4]。细菌感染常见如军团菌、肺炎链球菌、沙门氏菌、大肠杆菌等, 其中军团菌感染及肺炎链球菌是细菌感染致RM的主要病因, 亦有支原体感染后致RM的报道^[5]。RM的病因成人和儿童有显著不同, 成人80%的病因为创伤和药物, 而儿童多见于感染及遗传代谢性

疾病^[2]。许多患者是多重病因叠加, 而也有部分病人无明确原因。对于儿童再发性RM应重视遗传代谢因素^[2], 包括如肉毒碱缺乏的脂代谢障碍、肌磷酸酸化酶缺乏的糖代谢异常等。本研究8例患儿中有7例存在感染, 是儿童RM的主要病因, 与文献报道一致^[2], 其中细菌感染例数最多, 包括肺炎链球菌及军团菌, 其次为支原体感染, 病毒感染也有1例。病毒感染这例患儿检测出呼吸道合胞病毒阳性, 既往未见RM患儿检出病毒阳性的文献报道。该患儿主要的病因是剧烈运动, 合胞病毒是否作为RM的病因有待进一步研究观察。剧烈运动包括主动运动和被动运动, 我国儿童目前多为独生子女, 平素缺乏体育锻炼, 身体基本素质较差, 近年来学龄期及青春期儿童入学后大强度体育训练和军训后导致RM的情况多有发生, 应引起医务工作者和教育机构的重视, 建议进行体能教学时要循序渐进, 不要操之过急。被动运动多见于癫痫患儿, 本研究中1例癫痫患儿入院期间出现持续的惊厥发作导致RM, 本患儿同时合并低磷血症, 但是在RM发生前即存在持续的低磷血症, 故考虑为其病因而非并发症, 此例患儿既往曾有RM发作1次, 故行血及尿代谢病筛查, 提示轻度酮尿性双羧酸尿, 遗传代谢病不能排除。

典型RM表现为临床三联征: 肌痛、乏力、棕红色尿。然而只有不足10%患者有上述典型表现, 50%以上的患者缺乏肌痛、乏力主诉而仅表现为红色尿^[6]。本组RM病例主要临床表现为红色尿和肌肉疼痛、肿胀、乏力等, 而小年龄组儿童或危重症患儿以及存在癫痫、脑瘫等基础疾病的患儿不能正常表达, 故对于儿童RM则更加注意体格检查并结合辅助检查综合分析。病史的收集应注意询问发病前有无剧烈运动(包括体育运动、癫痫、军事训练等)、持续的抽搐、过度劳累、长期制动、创伤、感染的症状、处方及非处方药物或违禁药物的应用、有无皮疹、关节症状、尿色尿量的变化。儿童应注意追问家族史及既往有无类似病史, 对于家族聚集性患儿或反复发作性RM的患儿应注意遗传代谢的异常。体格检查应注意患儿的意识状态、四肢肌力、肌张力检查等。

儿童RM常见的并发症有AKI、电解质紊乱等, 严重可致弥散性血管内溶血(DIC)。AKI是RM常见的并发症, 其发生率为10%~40%^[7],

主要因为有效循环血量减少,肌细胞损伤后,肌红蛋白大量释放入血引起肾小管阻塞所致。有研究表明血清CK>5000 U/L与AKI的发生密切相关^[6],而儿童发生AKI的概率要远低于成人。本组病例中,3例患儿血清CK>100000 U/L,2例CK>50000 U/L,均未发生AKI,而病例4 CK水平仅为1855 U/L,却发生了AKI,可能与该患儿就诊时间较晚(为发病后11 d)有关。RM患儿电解质紊乱主要表现为高钾血症、高磷酸血症、低钙血症、高尿酸血症。本组病例中有1例表现为持续的低磷血症,且在RM发生前即存在,考虑与其背景疾患相关或为RM的病因而非其并发症,其余患儿电解质基本正常。

仅有不足10%的患者有典型的临床表现^[6],因此要求临床医生要通过仔细病史采集及体格检查作出综合判断。实验室检查中,CK是诊断RM的金标准^[6],血CK在肌肉损伤后2~12 h开始升高,1~3 d达到高峰,3~5 d逐渐下降,CK目前尚无确定的截止点决定性地诊断RM,通常血清CK高于正常上限的5倍(除外心、脑疾病)作为RM的诊断标准^[8]。因血清CK半衰期为1.5 d,而血清Mb仅为2~4 h,在肌肉损伤后6~8 h血清Mb即可接近正常,因此易出现假阴性结果,不如CK敏感^[9]。通常认为CK的活动性是发生急性肾功能衰竭的预测指标,CK>1000 U/L时提示存在肌肉损伤,CK>20000 U/L时可出现肌红蛋白尿,CKMB/CK=1%~3%时提示骨骼肌受损;当AST/ALT>3,LDH/羟丁酸脱氢酶=1.6~2.5,CK/AST>20均提示骨骼肌受损。若血清CK明显下降后再次升高,提示可能有RM二次损害。本研究中3例患儿CKMB/CK>1%,3例患儿AST/ALT>3,8例患儿CK/AST>20,提示这些患儿存在骨骼肌受损。

RM的治疗包括病因的治疗、横纹肌溶解本身的治疗及并发症的防治。鉴于感染是儿童RM的常见病因,应针对病原积极控制感染。及早进行水化是治疗的关键,早期大量的输注晶体液可恢复有效循环血量,稀释肾小管肌红蛋白的浓度,

改善肾血流进而减少急性肾功能衰竭的发生。碱化尿液,使尿pH>6.5可促进肌红蛋白从肾小管的排泄,减少肌红蛋白对肾小管的毒性。利尿可予祥利尿剂或甘露醇渗透性利尿,促进毒素的排出。当发生急性肾功能衰竭、严重的电解质紊乱、急性心功能不全或肺水肿时可考虑血液净化治疗。本组病例及时进行水化、碱化尿液、抗感染等对症治疗后,均痊愈出院,没有出现严重的并发症。文献报道RM病死率为8%^[10],及时去除病因、积极治疗,大多RM预后良好。本研究8例患儿中,电话随访2周到3个月,7例预后良好,无后遗症;1例死于原发病,无单纯因RM死亡的患儿。

[参 考 文 献]

- [1] Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis[J]. Chest, 2013, 144(3): 1058-1065.
- [2] Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(1): 7-18.
- [3] 陈彦, 黄建萍, 丁洁. 运动性肌红蛋白尿致急性肾衰竭1例[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2): 261-262.
- [4] Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature[J]. N Am J Med Sci, 2015, 7(3): 122-124.
- [5] Sertogullarindan B, Ozbay MB, Ertem FU, et al. Rhabdomyolysis associated with Mycoplasma pneumoniae infection[J]. Pol Arch Med Wewn, 2013, 123(12): 66-67.
- [6] Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Ochsner J, 2015, 15(1): 58-69.
- [7] Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, et al. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis[J]. J Crit Care, 2010, 25(4): 601-604.
- [8] Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(6): 749-756.
- [9] Al-Ismaili Z, Piccioni M, Zappitelli M. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(10): 1781-1788.
- [10] Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions[J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(6): 933-946.

(本文编辑: 邓芳明)