

STEC HÜS Ön Tanısıyla İzlenen Nadir Bir Akut Renal Zedelenme Nedeni: Rabdomiyoliz

A Rare Cause of Acute Renal Damage Followed by an Initial Diagnosis of STEC HUS: Rhabdomyolysis: Case Report

Aslı SARIBAŞ,^a
Zelal EKİNCİ^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Nefroloji ve Romatoloji BD,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kocaeli

Geliş Tarihi/Received: 06.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aslı SARIBAŞ
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Kocaeli,
TÜRKİYE/TURKEY
aslisaribas@hotmail.com

ÖZET Diyare ilişkili hemolitik üremik sendrom (D+HÜS) tanısı koyarken tanı kriterleri dikkatle değerlendirilmediği takdirde akut renal zedelenme nedeni atlanabilmekte ve hastanın tedavisi gecikebilmektedir. Rabdomiyoliz, iskelet kasının çeşitli nedenlerle yıkımı sonucu kas ürünlerinin (miyogloblin, kreatinin kinaz gibi) sistemik dolaşıma geçmesi ile akut renal zedelenmeye yol açmaktadır. Klasik triadı; kas ağrısı, kas güçsüzlüğü ve koyu renkli idrardır. Şiddetli kas ağrısı ve kas güçsüzlüğü olan akut renal zedelenmeli hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Bu çalışmada, D+HÜS ön tanısıyla hastanemize sevk edilen, ancak akut renal zedelenme nedeninin rabdomiyoliz olduğu saptanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik-üremik sendrom; miyogloblinüri; rabdomiyoliz; miyozit

ABSTRACT If the diagnostic criteria of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome (D+HUS) are not carefully considered, cause of acute renal damage can be missed out and treatment may be delayed. Rhabdomyolysis refers to breakdown of skeletal muscle due to various reasons that leads to leakage of muscle contents (myoglobline, creatinine kinase etc.) into the circulation and causes acute renal damage. The classic triad of symptoms includes muscle pain, weakness and dark urine. Rhabdomyolysis should be considered in the patient with severe muscle pain, weakness and acute renal damage. Here we report a case that was sent our hospital with the diagnosis of D+HUS, however diagnosed with acute renal damage caused by rhabdomyolysis.

Key Words: Hemolytic-uremic syndrome; myoglobinuria; rhabdomyolysis; myositis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(4):160-3

Akut renal zedelenmenin nedenleri coğrafi, kültürel ve ekonomik değişkenlerin etkisi ile ülkelere ve yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir.¹⁻⁵ Almanya 2011 salgınından sonra Türkiye’de yaşanan kısmi salgın ve farkındalığın artması nedeni ile diyare ilişkili hemolitik üremik sendromu (D+HÜS) daha sık görülmeye başlanmıştır.^{6,7} Ancak HÜS tanısı koyarken tanı kriterleri dikkatle değerlendirilmediği takdirde akut renal zedelenme nedeni atlanabilmekte ve hastanın tedavisi gecikebilmektedir.

Bu çalışmada, D+HÜS tanısı konularak hastanemize sevk edilen, ancak rabdomiyolizin neden olduğu bir akut renal zedelenme olgusu, ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken noktalar ve tedavideki ilkeler gözden geçirilerek sunulmuştur.

doi: 10.5336/pediatr.2015-45580

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

OLGU SUNUMU

Daha önce herhangi bir yakınması olmayan 13 yaşında kız olgu, iki günlük şiddetli diyare, kusma ve ateş yakınmalarıyla yerel bir hastaneye başvurmuş. Bu sırada kan basıncı 70/40 mmHg imiş. Hızlı ve derin solunumu varmış ve periferik nabızları alınamıyormuş. Bilinci kapalıymış. Şok tablosunda yoğun bakım servisine yatırılmış. Serum kreatinin değeri 4,2 mg/dL ve sodyumu 120 mEq/L olan olguya uygulanan sıvı tedavisi ile hiponatremisi ve dolaşım yetmezliği düzelmiş. Bilinci kapalı ve ateş yüksekliği olduğu için santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu şüphesi ile seftriakson, vankomisin ve asiklovir başlanmış. Sıvı tedavisi ile izlemde olgunun kreatinin değeri de gerilemiş. Fakat hemoglobin ve trombosit değerlerinde düşme, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış, periferik yaymasında birkaç tane parçalanmış eritrosit, tam idrar tetkiki (TİT)'nde kan eser, protein pozitif saptanmış. Diyare sonrası bu bulgularla D+HÜS olabileceği düşünülmüş, ayırıcı tanı için bakılan plazma ADAM TS 13 aktivitesi ve antijeni normal bulunmuş.

Olgu, D+HÜS ön tanısı ile hastalığının sekizinci gününde hastanemize sevk edildi. Fizik incelemede ateş 36,8°C, nabız 94/dk, solunum sayısı 32/dk, kan basıncı 110/50 mmHg (95p 124/81 mmHg), vücut ağırlığı 68 kg (90-97p), boy 150 cm (25-50p) idi. Cilt soluk görünümde idi. Palpasyonla tüm vücutta yaygın kas ağrısı vardı. Batın palpasyonla ileri derecede hassas, karaciğer kot altı 2 cm ele geliyordu. Batın ultrasonografisi (USG)'nde bilateral böbrek boyutlarında ve parankim ekosunda artış izlendi. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 6,0 g/dL, beyaz küre 8.030/mm³, trombosit 162.000/mm³, periferik kan yaymasında %60 polimorfonükleer lökosit, %30 lenfosit, %10 monosit vardı. Şiştosit görülmedi. Direkt coombs negatif idi. Kan-üre nitrojen (BUN) 24 mg/dL, kreatinin 2,77 mg/dL, AST 653 U/L, ALT 283 U/L, LDH 2003 U/L, Ca 7,8 mg/dL, albumin 3,1 g/dL, D-Dimer 3,41 ug/mL, C-reaktif protein (CRP) 9,49 mg/dL idi. TİT'de renk sarı, protein 100 mg/dl, glukoz 50 mg/dL, kan (+++++) idi, idrar sedimentinde şekilli

eleman görülmedi. Haptoglobin 384 mg/dL (30-200), C3 129 mg/dL (90-180), C4 34 mg/dl (10-40) idi. Dışkıda bakılan rotavirüs ve adenovirüs antijenleri negatif olarak geldi, gaita kültüründe Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) üremedi. Olgunun dışkı kültüründe üreme olmaması bir önceki merkezde antibiyoterapi almasına bağlı olabilir. Epstein Barr virüs (EBV), anti-hepatit A virüsü (HAV), rubella, sitomegalovirüs (CMV) immünglobulin (Ig)M negatif, IgG pozitif; parvovirüs B19 IgM ve IgG negatif, HBsAg, anti-HBs, anti-hepatit C virüsü (HCV) ve anti "human immunodeficiency virus (HIV)" negatif saptandı. Yirmi dört saatlik izlemde olgunun kreatininini 2,77 mg/dL'den 5,49 mg/dL'ye yükseldi. Kreatin fosfokinaz (CPK) 50,498 U/L (30-200), miyogloblin >900 ng/mL (20-212), pro BNP 12.700 pg/mL olarak saptandı. Kreatin kinaz-MB (CK-MB), troponin I, troponin T normal bulundu. Ekokardiyografi (EKO) normal idi. Olguya uzamış prerenal yetmezlik ve viral miyozite bağlı miyogloblinüri zemininde gelişen akut renal zedelenme tanısı konuldu. Serum kreatinin değeri 4 mg/dL üzerinde, glomerüler filtrasyon hızı %75'ten fazla azalmış olduğu için olgu "Risk, Injury, Failure, Loss (RIFLE); End-Stage Renal Disease (ESRD)" sınıflamasına göre yetmezlik (failure) aşamasında idi. Litrede 40 mEq HCO₃ içeren ve sodyum içeriği serum fizyolojik (SF)'e denk, 3.000 cc/m²/gün sıvı verilerek, idrar pH'sı 7,0-7,5 arasında tutulmaya çalışıldı. Çok şiddetli ağrıları ve hızla yükselen akut faz belirteçleri şiddetli inflamasyonu düşündürdüğünden olguya steroid başlandı ve dört-altı saat içinde ciddi klinik rahatlama gözlemlendi. İzlemde AST, ALT, LDH ve CPK düzeyleri geriledi. Kreatinin 1,52 mg/dL, AST 29 U/L, ALT 48 U/L, LDH 299 U/L, CPK 122 U/L'ye gerileyen olgu yatışının 12. gününde şifa ile taburcu edildi (Tablo 1). Bir hafta sonraki kontrolde kreatinin 0,62 mg/dL, CPK 67 U/L, TİT'de protein, glukoz ve kan negatif idi.

TARTIŞMA

D+HÜS ya da son yıllarda tercih edilen adıyla Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) HÜS çocuk hekimlerinin farkındalığının yüksek olduğu, ülkemizde de giderek artan insidansı nedeni ile kolaylıkla tanı

TABLO 1: Hastanemizdeki izlem sırasında günlere göre olgunun klinik ve laboratuvar bulguları.

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	7. gün	12. gün
Diyare	+	+	-	-	-	-	-	-
Miyalji	+	+	+	+	-	-	-	-
Hemoglobin (g/dL)	6,0	8,72		8,94	8,78	10,3	10,4	9,0
Trombosit (mm ³)	162,000	195,000		361,000	419,000	580,000	617,000	471,000
Kreatinin (mg/dL)	2,77	4,75	5,79	5,74	5,05	4,91	3,87	1,52
İdrar protein	+++	++	+-	negatif	+-	+-	++	+-
İdrar kan reaksiyonu	++++	+++	+++	++	++	++	+	+
İdrarda eritrosit	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
LDH (U/L)	2003	1893		531	514	442	338	299
AST (U/L)	653	632		160	95	62	40	29
ALT (U/L)		309		243	182	162	126	48
CPK (U/L)		50,498	26,125	6,709	5,436	2,553	824	122
CRP (mg/dL)	9,49	15,73		7,36	3,83	2,65	1,58	1,55

LDH: Laktat dehidrogenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CPK: Kreatin fosfokinaz, CRP: C-reaktif protein.

konulabilen bir klinik durumdur.⁷ Kabaca mikroanjiyopatik hemolitik anemi (nonimmün hemolitik anemi, periferik yaymada en az iki-üç şiştosit), trombositopeni (<150.000/mm³) ve renal yetmezlik bileşenleri (serum kreatininin yaşa göre normalin üst sınırında olması) ile tanınmaktadır.⁸ Yayma tekniğinin yol açtığı ya da hastanın var olan başka bir hastalığı nedeni ile görülebilen parçalanmış hücreler, yanlışlıkla intravasküler hemoliz bulgusu zannedilebilmektedir. Bu noktada retikülosit sayısı ve düşük haptoglobin düzeyi yanılgıları önlemektedir.⁸ Diyareden sonra gelişen anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği triadı ve periferik yaymada görülen parçalanmış hücrelerin şiştosit sayılması nedeni ile bu olgu D+HÜS tanısı ile tarafımıza sevk edilmişti. Olgunun geldiği gün bakılan serum haptoglobin düzeyi ile olgunun intravasküler hemolizi olmadığı saptanmış ve akut renal zedelenmenin nedeninin D+HÜS olmadığı anlaşılmıştı. Fizik incelemede fark edilen şiddetli kas ağrısı, serum AST, ALT, LDH düzeylerinin yüksek olması nedeni ile CPK ve miyoglobin bakılmış; yüksek oldukları saptanmıştı. TİT'de kan reaksiyonunun pozitif olmasına rağmen bakılan idrar sedimentinde şekilli eleman görülmemesi ile de miyoglobinüri kanıtlanmıştı. Rabdomiyolizinin klasik triadı kas ağrısı, kas güçsüzlüğü ve koyu renkli idrardır.⁹ Olgumuz ciddi kas ağrısı ve güçsüzlüğü, kas enzimlerinin yüksekliği ve idrar bulguları ile

rabdomiyoliz tanısı almış, dehidratasyon zemininde gelişen miyoglobüriyle de ciddi akut renal zedelenme gelişmiştir.

Rabdomiyoliz, iskelet kasının çeşitli nedenlerle yıkımı sonucu kas ürünlerinin (miyoglobin, CPK gibi) sistemik dolaşıma geçmesi ile oluşmaktadır.¹⁰ Farklı pediatrik rabdomiyoliz serilerinde akut renal hasar %3,3-8,7 arasında bildirilmiştir.^{2,11-13} Rabdomiyolizde akut renal zedelenmeye neden olan birkaç mekanizma vardır; miyoglobinin direkt renal hasarı, intrarenal vazokonstriksiyon ve tübüler obstrüksiyon.¹⁰ Kas yıkımı sonucu oluşan miyoglobin ekstraselüler sıvıya geçer, glomerüllerden süzülür, proksimal tübüllerden reabsorbe edilir. Tübüler hücrelerde miyoglobinin katabolizması sonucu serbest demir açığa çıkar. Bu serbest demir serbest radikal oluşumunu hızlandırır; oksidatif hasara, lipid peroksidasyonuna ve sonuçta tübüler hücre hasarı ve yıkımına yol açar. Miyoglobüri renal vazokonstriktör maddelerin (endotelin-1, tromboksan A₂, tümör nekrozis faktör alfa) salınımını da stimüle ederek böbrek kan akımını azaltır. Önemli bir vazodilatör olan nitrik oksitinin renal konsantrasyonunu azaltır. Eşlik eden sıvı kaybı ve renal iskemi akut renal zedelenmeyi derinleştirir. Olgumuzda da başlangıçta diyare sonucu gelişen, dolaşım bozukluğuna neden olacak kadar ciddi sıvı kaybı görülmüştür. Altta yatan hastalığa bağlı artmış sistemik inflamatuvar yanıt sen-

dromu da böbrek hasarını artırır.¹⁰ Aslında viral miyozitlerde steroid tedavisi önerilmemektedir.¹⁴ Bu bilgiye rağmen, olgumuzda hızla artan akut faz belirteçleri şiddetli inflamasyon düşündürdüğünden kısa süreli steroid tedavisi uygulanmış ve ciddi klinik rahatlama gözlenmiştir.

Rabdomiyolize bağlı gelişen akut renal zedelenmeden korunma ve tedavide; agresif hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve intravenöz mannitol tedavisi uzun yıllardan beri önerilmektedir.¹³ Agresif hidrasyon zedelenen kastan sıvı kaybını dengeler, renal iskemiye önler ve miyogloblin eliminasyonunu sağlar. İdrar alkalinizasyonunun ise idrarda silendir oluşumunu önleyerek ve antioksidan etki yaparak yararlı olduğu rapor edilmektedir. İntravenöz mannitol infüzyonu; ozmotik diürez, renal vazodilatasyon ve serbest radikalleri uzaklaştırma yolu ile etkili olmaktadır.¹³ Yüksek etkinliğinin yol açtığı komplikasyonlar nedeni ile, çocuklarda rab-

domiyolize bağlı gelişen akut renal zedelenme tedavisinde öncelikli kullanımda önerilmemektedir. Bizim olgumuzda; bikarbonatlı, SF'ye denk sodyum içeren sıvı tedavisi ile mannitol tedavisine gerek kalmadan renal zedelenmenin yol açtığı klinik ve biyokimyasal parametreler kontrol edilebilmiş ve olgu günler içinde düzelmiştir.

Sonuç olarak, viral miyozite bağlı miyogloblinüri zemininde gelişen akut renal zedelenme çocuklarda oldukça nadir görülmektedir. Diyare ile başlayan olgular, STEC HÜS ile karıştırılabilmektedir. Bu bağlamda kas ağrısı, kas güçsüzlüğü olan, kas enzimlerinde yükselme ve tam idrar incelemesinde kan reaksiyonu görülen akut renal zedelenmeli hastalar rabdomiyoliz açısından değerlendirilmeli, serum CPK ve miyogloblin düzeyleri bakılmalıdır. Rabdomiyoliz saptanan akut renal zedelenme hastalarında vakit kaybedilmeden alkali hidrasyona başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Krishnamurthy S, Mondal N, Narayanan P, Biswal N, Srinivasan S, Soundravally R. Incidence and etiology of acute kidney injury in southern India. *Indian J Pediatr* 2013;80(3): 183-9.
2. Gheissari A, Mehrasa P, Merrikhi A, Madihi Y. Acute kidney injury: a pediatric experience over 10 years at a tertiary care center. *J Nephropathol* 2012;1(2):101-8.
3. Cao Y, Yi ZW, Zhang H, Dang XQ, Wu XC, Huang AW. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. *BMC Urol* 2013;13-41.
4. Esezobor CI, Ladapo TA, Osinaike B, Lesi FE. Paediatric acute kidney injury in a tertiary hospital in Nigeria: prevalence, causes and mortality rate. *PLoS One* 2012;7(12):e51229.
5. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, et al; Turkish Society for Pediatric Nephrology Acute Kidney Injury Study Group. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(8):1453-61.
6. Scharlach M, Diercke M, Dreesman J, Jahn N, Kriek M, Beyrer K, et al. Epidemiological analysis of a cluster within the outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype O104:H4 in Northern Germany, 2011. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216(3): 341-5.
7. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, Canpolat N, Akyüz SG, Gündüz Z, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr* 2013;55(3):246-52.
8. Johnson S, Taylor CM. Hemolytic uremic syndrome. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin: Springer; 2009. p.1155-80.
9. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009;67(9):272-83.
10. Al-Ismaili Z, Piccioni M, Zappitelli M. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management. *Pediatr Nephrol* 2011;26(10): 1781-8.
11. Wu CT, Huang JL, Lin JJ, Hsia SH. Factors associated with nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure of children in Taiwan population. *Pediatr Emer Care* 2009;25(10): 657-60.
12. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006;118(5):2119-25.
13. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, Chang YJ, Wu HP. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in ED. *Am J Emerg Med* 2013;31(7):1062-6.
14. Miller ML (author), Targoff IN, Shefner JM (section editor), Curtis MR (deputy editor). *Viral myositis*. UpToDate 2014. <http://www.uptodate.com/contents/viral-myositis?>