

Seltene Folge einer *Clostridium-difficile*-Infektion?

Rhabdomyolyse – Erkrankung mit vielen möglichen Ursachen

Adriana Wirth, dipl. Ärztin; KD Dr. med. Elisabeth Weber; PD Dr. med. Lars C. Huber

Klinik für Innere Medizin, Departement Innere Medizin, Stadtspital Triemli, Zürich



Fallbericht

Anamnese

Ein 92-jähriger Patient wurde aufgrund einer Synkope notfallmässig zugewiesen. Seit einigen Tagen litt er zudem unter starker wässriger Diarrhoe und Bauchschmerzen. Am Eintrittstag kam es schliesslich beim Gang auf die Toilette zu einer Synkope.

Aus der persönlichen Anamnese waren eine koronare Herzerkrankung, eine arterielle Hypertonie, ein Vorhofflimmern und eine chronische Niereninsuffizienz (eGFR nach CKD EPI 50 ml/min, Normwert >90ml/min) bekannt. Mehr als zehn Jahre zuvor war zudem eine Rektosigmoidresektion bei Sigmakarzinom in kurativer Absicht erfolgt.

Status

Der Patient präsentierte sich in reduziertem Allgemeinzustand, mit febrilen Temperaturen bis 38,5 °C, Blutdruck 162/87 mm Hg, Puls 99/min, Atemfrequenz 25/min. In der klinischen Untersuchung zeigte sich ein weiches Abdomen mit regen Darmgeräuschen und diffuser Druckdolenz ubiquitär ohne Peritonismus. Der übrige klinische Status war unauffällig.

Befunde

Laboranalytisch zeigten sich ein leicht erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) von 28 mg/l, leicht erhöhte Nierenretentionswerte im Vergleich zur Baseline (Kreatinin 130 mmol/l, entsprechend einer eGFR von 41 ml/min), minim erhöhte Transaminasen, eine Kreatinkinase (CK) von 741 U/l (Normwert <190 IU/l) und ein hsTroponin T von 99 ng/l (Normwert <14 ng/l). Eine Computertomographie des Abdomens blieb unauffällig. Im Elektrokardiogramm (EKG) waren ein normokardes Vorhofflimmern und anterolaterale ST-Strecken-Veränderungen erkennbar.

Diagnose, Therapie und Verlauf

In der primären Beurteilung wurde die Synkope als orthostatisch gewertet und die CK-Erhöhung bei fehlenden kardialen Symptomen im Zusammenhang mit einem Liegetrauma gesehen. Als Therapie wurde bei

vermutetem gastrointestinalem Infekt mit starker Diarrhoe aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten eine empirische antibiotische Therapie begonnen. Wegen Dehydratation und der erhöhten CK wurde zudem auf eine adäquate Hydrierung geachtet. Trotzdem stieg die CK im weiteren Verlauf deutlich an, 5536 U/l nach vier Stunden, 14305 U/l am zweiten Tag. Gleichzeitig fand sich ein Anstieg des Troponins auf 607 ng/l – ohne entsprechendes klinisches Korrelat, insbesondere ohne Thoraxschmerzen oder Dyspnoe. Die Volumengabe wurde unter der Hypothese einer vorliegenden Rhabdomyolyse gesteigert. Dennoch kam es zu einer weiteren Nierenfunktionsverschlechterung bis zu einer minimalen glomerulären Filtrationsrate von 18 ml/min.

Im Verlauf erwiesen sich die Stuhlkulturen vom Eintrittstag positiv für toxinbildende *Clostridium difficile*. Die antibiotische Therapie wurde entsprechend auf Metronidazol umgestellt, worunter sich eine prompte klinische Verbesserung zeigte. Die Nierenfunktion erholte sich im Verlauf (eGFR bei Austritt 35 ml/min). Risikofaktoren für eine Clostridien-Infektion wie vorgängige Antibiotikatherapie oder Protonenpumpeninhibitoren konnten nicht eruiert werden. Der Patient trat in beschwerdefreiem Zustand aus. Während einer erneuten Hospitalisation nach sechs Monaten aufgrund einer kardialen Dekompensation gab der Patient an, sich gut von der Clostridien-Infektion erholt zu haben, kardiale Beschwerden im Sinne von Thoraxschmerzen seien nicht aufgetreten.

Diskussion

Eine Rhabdomyolyse ist eine potentiell lebensbedrohliche Entität, die durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst werden kann (Tab. 1).

Hinsichtlich infektiöser Auslöser werden am häufigsten virale Infekte beschrieben, vor allem Influenza A und B, gefolgt von dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Coxsackie-Virus und verschiedenen *Herpesviridae* (Epstein-Barr-Virus [EBV], Zytomegalievirus [CMV], Herpes-simplex-Virus [HSV]). Als zunehmend häufigere Ursache wird auch das West-Nile-Virus



Adriana Wirth

diskutiert. Bei den bakteriellen Infektionen werden unterschiedliche Erreger beobachtet, unter anderem Legionellen, Mykoplasmen oder Salmonellen. Eine tropenmedizinische Ursache ist zudem die Malaria. Ob bei unserem Patienten die ausgeprägte Rhabdomyolyse direkte Folge der Clostridien-Infektion war oder ob das vermutete Liegetrauma ebenfalls eine relevante

Rolle spielte, bleibt in diesem Fall spekulativ. Allerdings gab es aus der Anamnese keine Hinweise auf ein längeres Liegetrauma nach stattgehabter Synkope, zudem sind Berichte zu Clostridien-Infektionen und der Entwicklung von Rhabdomyolysen in der Literatur beschrieben, wenn auch insgesamt selten [1–3].

Pathogenetisch kommt es auf myozellulärer Ebene bei der Entwicklung einer Rhabdomyolyse entweder zu einem direkten mechanischen Schaden des Sarkolemm (etwa in Folge eines Traumas), oder durch einen erhöhten Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) zu Funktionsstörungen in den myozytären Ionenpumpen. Der Ausfall dieser Pumpen führt zu einem Einstrom von Kalzium, zu persistierender Muskelkontraktion und zu erhöhter Aktivität von proteolytischen Enzymen. Stark vereinfacht führen diese Vorgänge am Ende zur Desintegration der Muskelzelle. Konsekutiv kommt es dann zur Freisetzung von endozellulärem Material in das Kreislaufsystem, unter anderem von diversen Enzymen (Creatinkinase, Transaminasen, Laktatdehydrogenase, Aldolase), Proteinen (insbesondere Myoglobin) und Elektrolyten (Kalium, Phosphat) [1].

Ein gleichzeitiger Anstieg des Troponins – ohne nachweisbaren myokardialen Schaden respektive ohne kardiale Klinik – wird gemäss verschiedenen Studien in bis zu 11–35% der Fälle beobachtet [4]. Da Troponin generell als spezifischer kardialer Biomarker gilt, bereitet eine Troponinerhöhung im Rahmen einer Rhabdomyolyse häufig Schwierigkeiten bei der klinischen Interpretation. Dies trifft in besonderem Masse zu, wenn bereits eine kardiale Vorgeschichte vorliegt und sich bei der Präsentation auch elektrokardiographische Veränderungen finden, so wie bei unserem Patienten. Die Ursache der Troponinerhöhung bei Rhabdomyolyse ist unklar. Als mögliche Ursachen werden unter anderem ein subendothelialer Stress durch eine vermehrte Wandbelastung (Hypertonie, Tachykardie), ein direkter toxischer Schaden (durch endogene Substanzen etwa bei Sepsis) und kardiotope Viren diskutiert [5]. Wichtig scheint uns, dass diese Patienten bei fehlender Klinik *nicht* koronarangiographisch abgeklärt werden, da das Risiko einer Nephropathie (Kontrastmittel-Exposition) steigt. Unter Hydrierung – der Eckpfeiler in der Behandlung einer Rhabdomyolyse – sinken die Troponinwerte [6].

Die klassische klinische Präsentation der Rhabdomyolyse ist charakterisiert durch Muskelschmerzen respektive -schwäche und das Auftreten von «schwarzteefarbenem» Urin. Allerdings handelt es sich dabei um eine sehr unspezifische Symptomatik, die in unterschiedlichem Ausmass vorhanden sein kann [1, 7]. Die CK im Serum und das Myoglobin im Urin gelten als sensitive Marker für die Diagnose, wobei Myoglobin eine

Tabelle 1: Ursachen der Rhabdomyolyse.

Trauma, Kompression, Ischämie	Crush-Syndrom (Kompressionssyndrom)
	Kompartmentsyndrom
	Prolongierte Immobilisation (Operation, Bewusstlosigkeit, Folter)
	Starkstromunfälle
	Drittgradige Verbrennungen
	Gefässverschlüsse
Körperliche Anstrengung	Übermässige sportliche Aktivität
	Krampfanfälle
	Alkoholentzugssyndrom
	Psychomotorische Unruhe
Infektionen	Influenza A und B, Coxsackie-Virus, EBV, CMV, HSV, HIV, Parainfluenza-Virus, Echovirus, Adenovirus, West-Nile-Virus
	Legionellen, Klebsiellen, Salmonellen, Streptokokken, <i>Francisella tularensis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Leptospiren, Mykoplasmen, <i>Escherichia coli</i> , Clostridien
	<i>Malaria falciparum</i>
	Pilzinfektionen
	Hitzeschlag
	Maligne Hyperthermie
Temperaturrextreme	Malignes neuroleptisches Syndrom
	Hypothermie
Medikamente	Statine und Fibrate
	Neuroleptika
	Antidepressiva
	Hypnotika
	Anästhetika
	und andere mehr
Toxine	Alkohol
	Kokain, Heroin, Amphetamine
	Schlangen- und Insektengifte
Metabolische Störungen	Hypokaliämie
	Hypophosphatämie
	Hypokalzämie
	Hyponatriämie
	Diabetische Ketoazidose
	Hyperosmolare Hyperglykämie
	Hypo- und Hyperthyreose
Genetische Defekte	Enzymdefekte in
	• Glyko(geno)lyse
	• Lipidmetabolismus
	• Purinmetabolismus
	Myoadenylatdesaminase-Mangel
	u.a.m.
Autoimmunerkrankungen	Polymyositis
	Dermatomyositis
Idiopathisch	

Korrespondenz:

Adriana Wirth, dipl. Ärztin
 Stadtspital Triemli
 Birmensdorferstrasse 497
 CH-8063 Zürich
[adriana.wirth\[at\]triemli.zuerich.ch](mailto:adriana.wirth[at]triemli.zuerich.ch)

sehr kurze Serumhalbwertszeit hat und in der Regel nicht zur Diagnostik verwendet wird. Bei der CK existiert keine klare Grenze («cut-off») für die Diagnose. Häufig wird eine fünffach über der oberen Normgrenze liegende Serum-CK verwendet [8]. Zu den wichtigsten Komplikationen gehören potentiell gefährliche Elektrolytverschiebungen (Hyperkaliämie, Hypokalzämie), Gerinnungsstörungen (etwa disseminierte intravasale Gerinnung) und ein akutes Nierenversagen [7].

Letzteres wird je nach Literatur in 13–50% der Fälle beobachtet. Pathogenetisch spielen dabei verschiedene Faktoren eine wichtige Rolle, unter anderem eine relative Volumendepletion durch Einlagerung von Flüssigkeit in die geschädigte Muskulatur, eine intrarenale Vasokonstriktion, eine direkte und/oder ischämische Schädigung der Tubuli und eine tubuläre Obstruktion. Eine entscheidende Bedeutung kommt dabei dem Muskelprotein Myoglobin zu. Dieses führt zu einem direkten toxischen Schaden in den proximalen Tubuli und präzipitiert zusammen mit dem Tamm-Horsfall-Protein in den distalen Tubuli. Dieser Prozess wird durch einen azidotischen Urin begünstigt [2].

Eine direkte Korrelation zwischen CK-Erhöhung und der Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Bei CK-Werten

<15 000 U/l besteht in der Regel ein geringes Risiko für ein akutes Nierenversagen, wobei – wie in unseren Fall – bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (etwa Sepsis, Dehydration) auch Nierenfunktionsstörungen bei tieferen Werten beobachtet wurden [2, 8, 9]. In den meisten Fällen erholt sich die Nierenfunktion im Verlauf wieder vollständig [2].

Das therapeutische Management der Rhabdomyolyse wird kontrovers diskutiert. Einigkeit herrscht bezüglich der Wichtigkeit einer frühen und aggressiven Volumensubstitution mit isotoner Kochsalzlösung, der Elimination von auslösenden Faktoren, und der Verhinderung bzw. der prompten Behandlung von Komplikationen. Nicht eindeutig ist die Datenlage hinsichtlich der Alkalinisierung des Urins mit Bicarbonat (zur Verminderung einer Ausfällung von Myoglobin), der zusätzlichen Gabe von Mannitol (als osmotisches Diuretikum) oder der Applikation von Schleifendiuretika. Daher kann zum jetzigen Zeitpunkt keine definitive Konklusion erfolgen. Elektrolytverschiebungen in Zusammenhang mit akutem Nierenversagen sollten prompt behoben werden, falls nötig mittels passagerer Hämodialyse [1, 2].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. 2009;67:272–83.
- 2 Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62–72.
- 3 Kalish SB, Tallman MS, Cook FV, Blumen EA. Polymicrobial septicemia associated with rhabdomyolysis, myoglobinuria, and acute renal failure. *Arch Intern Med*. 1982;142:133–4.
- 4 Li SF, Zapata J, Tillem E. The prevalence of false-positive cardiac Troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med*. 2005;23:860–3.
- 5 Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Navarro V, Vasavada BC et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol*. 2004;96:35–40.
- 6 Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1819–24.
- 7 Huerta-Alardín AL, Vaorn J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005;9:158–69.
- 8 Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61:141–52.
- 9 Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:377–85.

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine Vielzahl von infektiösen und nicht-infektiösen Auslösern für eine Rhabdomyolyse sind bekannt. Clostridien sind selten Trigger einer Rhabdomyolyse. Ob sie bei unserem Patienten als direkter Auslöser oder als Ko-Faktor in der Entwicklung einer Rhabdomyolyse agiert haben, bleibt spekulativ.
- Bei relevanter Rhabdomyolyse können positive Troponin-Werte gemessen werden, die aber nicht im Sinne eines akuten kardialen Ereignisses interpretiert werden sollten.
- Das akute Nierenversagen ist eine Komplikation der Rhabdomyolyse, bei CK-Werten <15 000 wird es aber nur selten beobachtet (Ko-Faktoren: Sepsis, Dehydration, Azidose).
- Bei der Therapie spielt eine frühe und grosszügige Volumensubstitution eine zentrale Rolle.
- Nierenfunktionsstörungen im Zusammenhang einer Rhabdomyolyse erholen sich in den meisten Fällen wieder.