

# RABDOMIOLISE E MIOGLOBINURIA

## RELATO DE CASO AGUDO COM BOA EVOLUÇÃO

OSIRIS ESTEVES PINTO \*

SVETLANA AGAPEJEV \*\*

JOÃO ANTONIO MACIEL NÓBREGA \*\*\*

A mioglobínúria é síndrome rara, que resulta da necrose muscular consequente a grande variedade de causas. Manifesta-se por diurese com urina escura, seguida de fraqueza e imobilidade dos membros por intensa dor. Pode regredir em 2 ou 3 dias ou persistir por um período de 6 meses. Cerca de 15% dos pacientes com este diagnóstico evoluem para óbito<sup>7</sup> quase sempre por insuficiência renal. Existem dois tipos de miopatia mioglobínúrica paroxística: um que ocorre na faixa etária da puberdade aos 25 anos, com história familiar em 1/3 dos casos; outro que apresenta referências de crise na infância geralmente associado com processo infeccioso agudo. Esta síndrome nem sempre é diagnosticada o que certamente contribui para o aumento no percentual de óbitos em decorrência das complicações nefro-urinárias (insuficiência e calculose) e metabólicas (hiper-calcemia, hiper-potassemia). Embora 60% da musculatura estriada possa desaparecer durante uma crise miopática mioglobínúrica, a regeneração muscular é rápida e no prazo de 6 meses as fibras musculares estão refeitas. Este aspecto justifica a preocupação em prevenir sequelas neuro-musculares e complicações que possam levar a óbito. Apresentamos um caso de mioglobínúria comprovada pela eletroforese da urina e com boa evolução.

### OBSERVAÇÃO

O.F.S. (Registro 115.359) com 16 anos de idade, pardo, lavrador, procedente de Andradina (SP), internado em 28-08-81. O paciente relatou que há uma semana sentiu mal-estar generalizado e calafrios. Cerca de 3 dias após uma injeção, começou a apresentar sudorose, tremores e dor na «barriga da perna», bilateralmente, irradiando-se para toda perna e piorando com a compressão muscular; concomitantemente apareceram dores nos braços, ombros e musculatura intercostal à respiração profunda. As dores foram-se acentuando, apareceu fraqueza a ponto de não conseguir movimentar os membros, nem levantar-se da cama. Nessa época notou a sua urina muito «carre-

---

Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, UNESP: \* Professor Assistente; \*\* Professor Auxiliar de Ensino; \*\*\* Professor Adjunto do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina. *Nota dos autores* — Agradecemos a colaboração do Prof. Wilson Nakamoto na realização do estudo eletroforético.

gada”, da cor de coca-cola. Nega patologia semelhante na família; referiu quadro semelhante, mas de curta duração, em um colega. O paciente é lavrador e utiliza inseticidas frequentemente (Novucon, Azodrin, Biagro 400). *Exame físico* — Pressão arterial 12 x 8 cm Hg; pulso 116 bpm; temperatura 37°C; regular estado geral. Fácies de sofredor, decúbito dorsal na maca, imóvel mas não paralítico. Força muscular diminuída em todos os membros e na nuca. Manobras deficitárias prejudicadas pela dor muscular nos membros superiores. Tremor intencional nas mãos. Nervos cranianos e fundoscopia ocular normal em ambos os olhos. Reflexos osteotendinosos hipotativos, estando abolidos os patelares. Palpação muscular das coxas e pernas: consistência pastosa, aumentada de volume, dolorosa à palpação bilateralmente; observa-se menor comprometimento dos membros superiores. *Exames complementares* — Hematócrito 40%, hemoglobina 11,8 g/100 ml, VHS 47 mm na 1ª hora, 6.300 leucócitos com 66% segmentados (alguns hipersegmentados) 7% eosinófilos, 23% linfócitos, 4% monócitos; uréia 29 mg%; TGO 240 U, TGP 238 U; clearance creatinina (24 hs) 103,7 ml/min.; creatinina no soro 0,7 mg% e na urina 85 mg%, CPK 237 U, DLH 1860 U. Exame do líquido cefalorraqueano por punção lombar revelou: 3 leucócitos/mm<sup>3</sup>, 26,5 mg% proteínas, 731 mg% cloretos, 50 mg% glicose, Pandy negativo. Biópsia muscular do deltóide esquerdo 16 dias após internação: processo inflamatório inespecífico. O exame eletromiográfico mostrou velocidades de condução motora e sensitiva normais, potenciais polifásicos de curta duração e baixa amplitude, grande recrutamento de unidades motoras mesmo ao esforço leve e atividade espontânea nos músculos tibial anterior esquerdo e direito e biceps direito. Esses dados sugerem padrão miopático e polimiosítico (figura 1). *Tratamento* — Repouso, dieta geral, líquidos em abundância e água bicarbonatada a 2% (50 ml. 6/6 hs. — VO). *Evolução* — A fraqueza e as dores musculares começaram a diminuir do segundo para o terceiro dia de internação; a força muscular melhorou a partir do 9º dia de internação. O paciente teve alta hospitalar após 14 dias com hiporreflexia generalizada e níveis de CPK e DLH ainda aumentados (433 U e 1262 U, respectivamente). Após dois meses apresentou-se para controle sem anormalidades ao exame neurológico, com melhora da hiporreflexia.

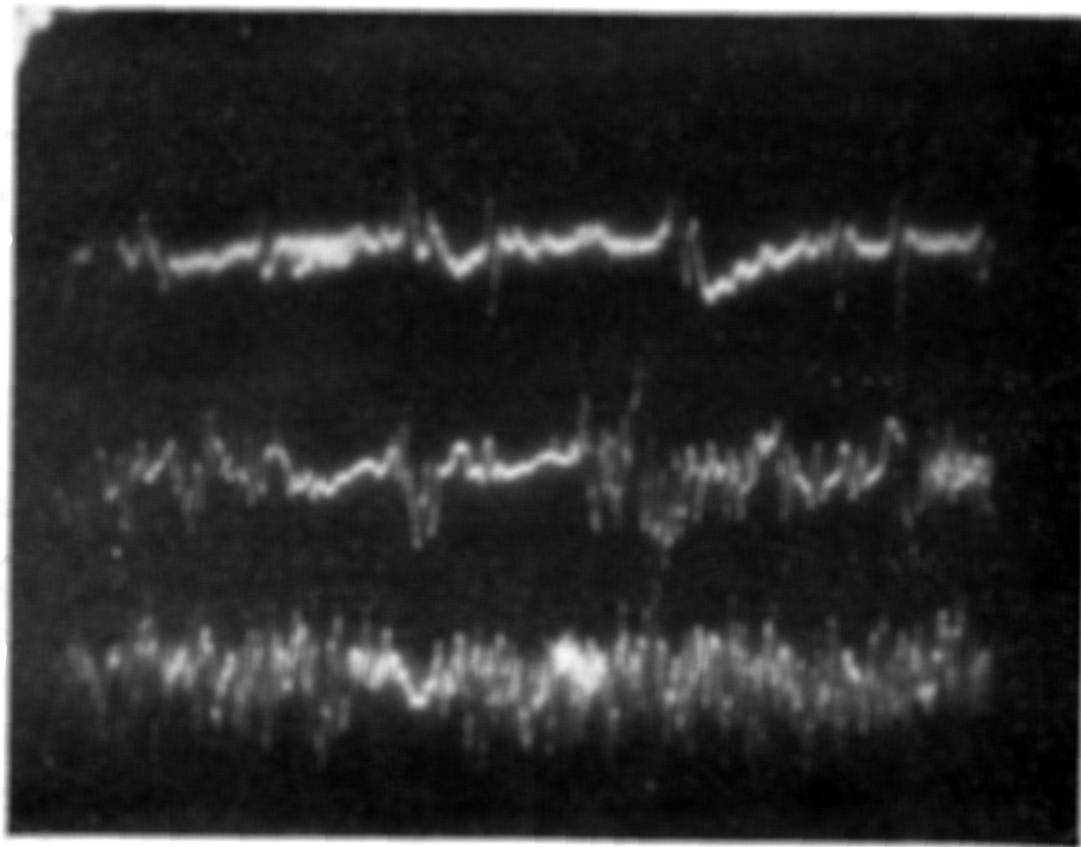
#### COMENTARIOS

A primeira descrição de mioglobinúria em humano foi a de Meyer-Betz, em 1910, sendo que a primeira identificação espectroscópica da mioglobina na urina foi realizada por Gunther<sup>6</sup>, em 1924. A mioglobinúria representa a evidência mais dramática do grande aumento da permeabilidade da célula muscular, embora o glicogênio, ácido láctico, vários enzimas, aminoácidos e creatinina também passem para a circulação. Por este motivo Bowden et al. sugeriram o termo “rabdomiólise”, em lugar de “mioglobinúria”, pois o primeiro indica a natureza primária da lesão da célula muscular.

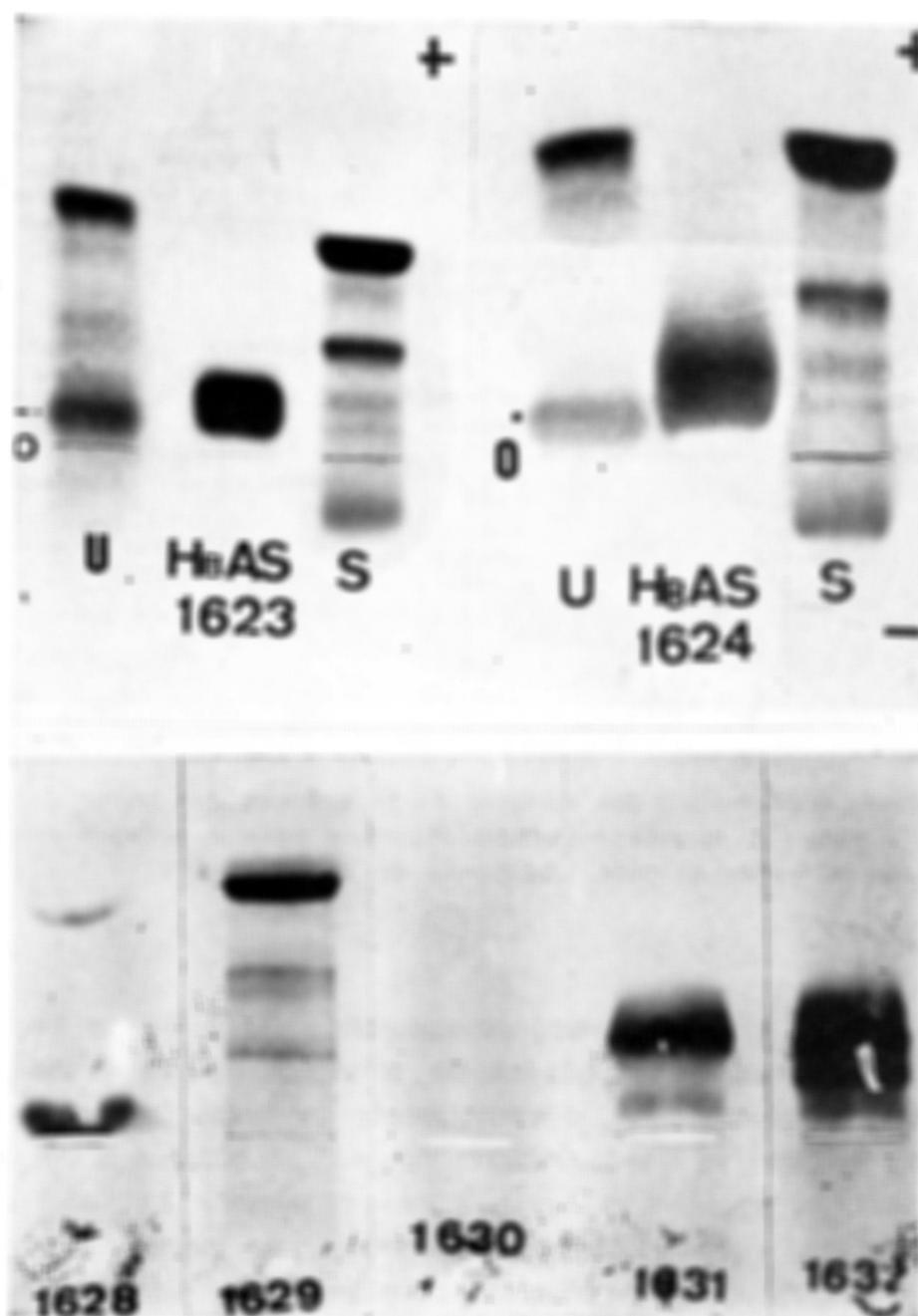
O aparecimento da mioglobina na urina está associado a destruição maciça aguda, ou traumatismo severo da musculatura. Mais recentemente têm sido descritos casos de mioglobinúria induzida por exercício físico intenso, por abuso de drogas, associado a comas<sup>5</sup> e até mesmo devido a estado de mal epilético<sup>8</sup>, traumatismos graves, cirurgia, e comas prolongados (figura 3). Não há qualquer classificação satisfatória de rabdomiólise, porém se conhecem

numerosas condições predisponentes e/ou desencadenantes: *hereditária* — deficiência da fosforilase, anormalidades metabólicas, sem mecanismos conhecidos, possível associação com distrofia muscular; *secundária ao exercício físico* — crônica e episódica, episódio único fatal, “síndrome do pulo”, hemoglobinúria da marcha, síndrome tibial anterior; *secundária* a alcoolismo, barbitúricos, venenos (cobras, anfíbios e medusas), deficiência de potássio, cetoacidose diabética sob terapia, insolação, envenenamento por CO, insuficiência cardíaca congestiva, hipertermia, succinilcolina, suxametônio, doença de Haff, traumatismo e/ou isquemia, pós infecciosa, doença muscular esporádica. Qualquer destas condições determinam rabdomiólise com o conseqüente extravazamento dos componentes da célula muscular.

Não se conhece a etiologia da rabdomiólise. É sugerido estar relacionada com o metabolismo energético do músculo, diretamente, como nas intoxicações por CO e barbitúricos, ou indiretamente, via depressão do metabolismo cerebral. Segundo a condição predisponente ou causa desencadeante estariam envolvidos outros mecanismos tipo distúrbios da formação e transporte do ácido láctico e distúrbios da atividade das enzimas do ciclo da glicogenólise e glicólise. Os episódios individuais, frequentemente manifestam-se de forma súbita, sem pródromos, embora possam ocorrer algumas horas de mal-estar. Geralmente o primeiro sintoma é a dor na musculatura afetada seguida por empastamento e hipersensibilidade, que pode durar horas e ser tão intensa que



*Fig. 1 — Caso O.F.S. Eletromiograma obtido no músculo tibial anterior direito. O traçado superior mostra a atividade elétrica espontânea e os demais traçados a atividade voluntária. Calibração: traçado superior 10 ms e 50  $\mu$ V/cm; traçado médio 10 ms e 200  $\mu$ V/cm; traçado inferior 20 ms e 200  $\mu$ V/cm.*



*Fig. 2 — Caso O.F.S. Eletroforese em gel de agar, tampão veronal, pH 8,8. Lâmina 1623: amido black em U (urina) e S (soro) e HbAS (hemoglobina AS padrão); Lâmina 1624: benzidina em U (urina) e HbAS, e amido black em S (soro); Lâmina 1628: benzidina na urina; Lâmina 1629: benzidina no soro; Lâmina 1630: amido black em urina normal, concentrada; Lâmina 1631 e 1632: benzidina em HbA e HbAS (padrões).*

o paciente não suporta ser tocado. A mioglobínúria ocorre cerca de 1-4 horas após o início da dor e, enquanto ela dura, podem ocorrer, ou não, sintomas gerais como dor, fraqueza, sudorose, prostração levando à imobilidade. A morte geralmente ocorre em 25% dos casos e tem como base a insuficiência renal aguda determinada por alterações circulatórias associadas a lesão vascular e hipotensão arterial. As alterações musculares à microscopia óptica são comuns a vários tipos de rabdomiólise, encontrando-se sinais de processo inflamatório inespecífico ou músculo completamente normal mesmo na vigência de

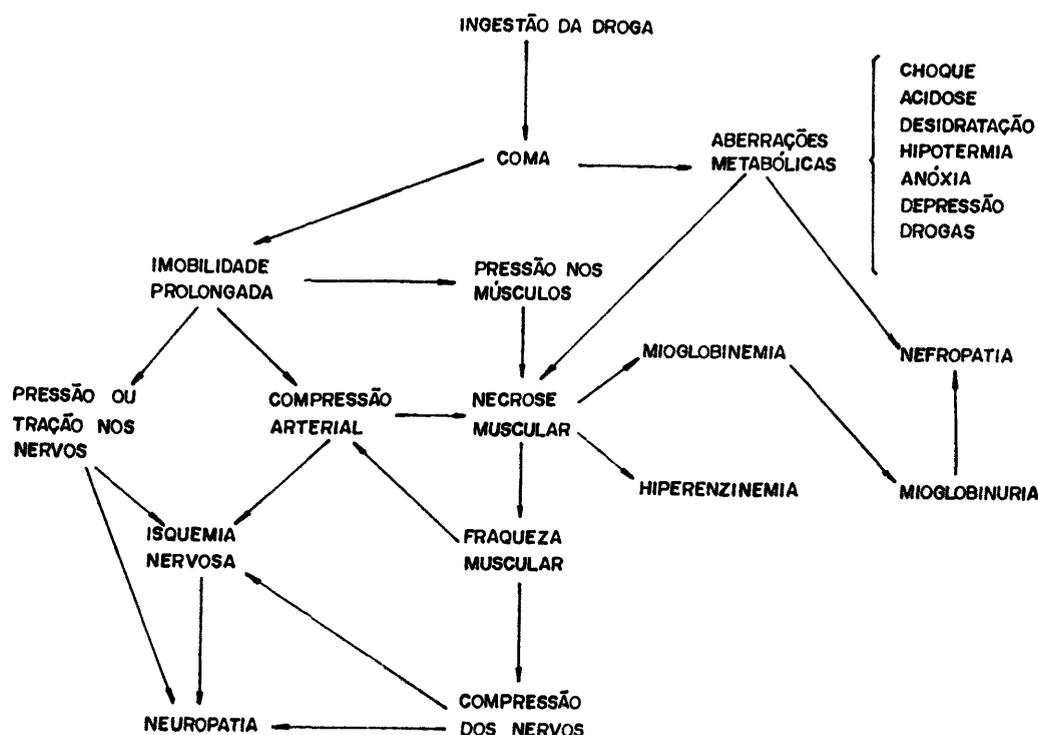


Fig. 3 — Sequência esquemática dos estágios na patogênese das lesões dos nervos, músculos e rins. A mesma sequência sugerida para a necrose muscular poderia explicar as lesões de pele. Adaptado de Penn e col. 5

ataque agudo severo. O diagnóstico de mioglobinúria pode ser facilitado levando-se em conta algumas propriedades da mioglobina: 1) A mioglobina não se liga às proteínas plasmáticas, diferentemente da hemoglobina que, nas hemoglobinemias, ao se ligar às haptoglobinas confere ao plasma a cor avermelhada. Conseqüentemente só se observa hemoglobinúria quando há saturação na ligação Hb-haptoglobina e mioglobinúria, em maior ou menor grau, sempre que há rbdomiólise. O nível de haptoglobinas plasmáticas está normal na mioglobinúria e diminuído na hemoglobinúria. 2) A mioglobina é solúvel ao nível de 90% ou mais na solução concentrada de sulfato de amônio a 80%. A hemoglobina é insolúvel nessa solução. 3) A mioglobina tem peso molecular de aproximadamente 17.000 e a hemoglobina de 64.000. O diagnóstico diferencial de certeza entre mio e hemoglobinúria só pode ser feito por espectrofotometria ou por eletroforese. A mobilidade eletroforética da mioglobina humana é significativamente mais lenta que a da hemoglobina e da albumina, em pH entre 7 e 9 (figura 2). A eletroforese é o método mais simples, rápido e efetivo para o diagnóstico da miglobinúria, embora possa haver dificuldades diagnósticas devido a heterogeneidade da mioglobina resultante das diferentes posições do elemento Ferro no grupamento heme. Isto pode ser eliminado pela adição de cianido ou mercapto-etanol se não houver desnaturação ou hiperproteinúria.

Apesar das dificuldades de levantamento epidemiológico no sentido de se chegar ao diagnóstico etiológico, dois fatores poderiam ser imputados como prováveis desencadeantes: a) fator toxi-infeccioso — o paciente procurou o recurso farmacêutico por apresentar sintomas compatíveis com processo toxi-

-infeccioso em atividade; b) fator imuno-alérgico e/ou tóxico-medicamentoso — o paciente foi medicado com produto comercial de uso parenteral e oral de nome ignorado.

#### RESUMO

Os autores registram um caso de mioglobinúria confirmada pela eletroforese de proteínas da urina. A eletromiografia revelou alterações de tipo polimiosítico. A biópsia muscular do deltóide esquerdo mostrou processo inflamatório muscular inespecífico. O tratamento instituído baseou-se em repouso, hiperhidratação e alcalinização da urina. Os autores enfatizam a importância do diagnóstico pela relativa benignidade do processo, que tende para a cura se forem superadas as sérias complicações da fase aguda, a iatrogenia medicamentosa e por procedimentos diagnósticos desnecessários no início da doença.

#### SUMMARY

##### *Rhabdomyolysis and myoglobinuria: a case report.*

A case of paroxysmal myoglobinuric myopathy diagnosed by urinary protein electrophoresis is reported. Electromyograph (EMG) study done 20 days after onset of the symptoms demonstrated a polymyositic feature with normal motor and sensitive nervous conduction pattern. A biopsy of the left deltoid muscle performed 3 days after the EMG showed only an inespecific inflammation. The treatment included bed rest, parenteral fluids administration in excess (about 3,000 ml per day) and urinary alkalization. Recovery started on the 2nd day of hospitalization when the patient showed progressive decrease in pain and weakness; furthermore the patient reacquired his mobility. The myoglobinuria start diminishing in intensity on the third day. The clinical picture of the patient continued to improve in the next 2 weeks, and slow recovery of the muscular strength occurred during the following two months of convalescence. In the present case we were not able to establish the etiology of the illness. Nevertheless the clinical history suggests that infection, allergy and/or parenteral drug administration have had some role in precipitating the disease. This case report reinforces the concept that it is necessary an early and precise diagnosis of this syndrome followed by an adequate therapeutic approach avoiding the unnecessary use of drugs which "per se" could aggravate the disease.

#### REFERENCIAS

1. BERGSTROM, J.; GUARNIERI, G. & HULTMAN, E. — Carbohydrate metabolism and electrolyte changes in human muscle tissue during heavy work. *J. appl. Physiol.* 30:122, 1971.
2. FAHLGREN, H.; HED, R. & LUNDMARK, C. — Myonecrosis and myoglobinuria in alcohol and barbiturate intoxication. *Acta. med. scand.* 158:405, 1957.

3. GOLLNICK, P. D.; IANUZZO, C. D. & WILLIAMS, C. — Effect of prolonged severe exercise on the ultrastructure of human skeletal muscle. *Int. Z. Angew Physiol.* 27:257, 1969.
4. LA FORCE, F. M. — Crush syndrome after ethanol. *New Engl. J. Med.* 284:1104, 1971.
5. PENN, A. S.; ROWLAND, L. P. & FRASER, D. W. — Drugs, coma and myoglobinuria. *Arch. Neurol. (Chicago)* 26:336, 1972.
6. PERKOFF, G. T. — Rhabdomyolysis: the Myoglobinurias. *In* Goldensohn, E. S. & Appel, S. H. (eds.) — *Scientific Approaches to Clinical Neurology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977, pg. 1725.
7. SHY, G. M. — Neuromuscular disorders: diseases of muscle. *In* Beeson & Mc Dermatt (eds.) — *Textbook of Medicine*. Saunders, Philadelphia, 1967, pg. 1670.
8. SINGHAL, P. C.; CHUGH, K. S. & GULATI, D. R. — Myoglobinuria and renal failure after status epilepticus. *Neurol. (Minneapolis)* 28:200, 1978.

*Departamento de Neurologia e Psiquiatria — Faculdade de Medicina — 18610 Rubião Junior — Botucatu, SP — Brasil.*