

Marta Sousa Moniz¹, Maria Inês Mascarenhas¹,
Carlos Escobar¹, Pedro Nunes¹, Clara Abadesso¹,
Helena Loureiro¹, Helena Almeida¹

Rabdomiólise como manifestação de uma doença metabólica: relato de caso

Rhabdomyolysis as a manifestation of a metabolic disease: a case report

1. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor
Fernando Fonseca, E.PE - Amadora, Portugal.

RESUMO

A rabdomiólise é um processo de destruição muscular com manifestações clínicas variáveis. Em pacientes pediátricos, tem como principal etiologia as doenças infecciosas. Apresentamos o caso de uma adolescente previamente saudável, que foi admitida ao nosso pronto-socorro com histórico de 4 dias com mialgia, fraqueza muscular e urina escura. Na avaliação inicial, apresentava-se desidratada. Os exames de sangue revelaram insuficiência renal aguda e aumento de enzimas musculares. A paciente foi transferida para nossa unidade de terapia intensiva pediátrica. Foi realizado tratamento clínico para correção da desidratação e das

consequências iônicas e metabólicas da insuficiência renal. Em razão da oligúria, deu-se início à terapia de substituição renal. A investigação etiológica revelou um defeito da betaoxidação. Sabe-se que doenças metabólicas podem provocar rabdomiólise. A destruição muscular deve ser identificada precocemente, para evitar suas potenciais consequências. Em geral, o tratamento da rabdomiólise é conservador, embora em algumas situações seja necessária uma abordagem mais invasiva.

Descritores: Oxirredução; Insuficiência renal; Rabdomiólise/diagnóstico; Rabdomiólise/etiologia; Doenças metabólicas; Relatos de casos

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise se caracteriza por necrose muscular, que resulta na liberação para a circulação de constituintes do músculo, entre eles a mioglobina. Tipicamente, a rabdomiólise se apresenta com mialgia, fraqueza muscular e urina escura. Entretanto, esta tríade de sintomas nem sempre está presente em crianças. As manifestações clínicas podem variar desde uma doença assintomática até uma condição de risco à vida com enzimas muito elevadas, insuficiência renal aguda (IRA) e distúrbios eletrolíticos.^(1,2) Comumente, os níveis de creatinoquinase estão acentuadamente elevados, e pode haver a presença de mioglobinúria.^(1,2) As doenças infecciosas são as principais causas de rabdomiólise em crianças. No entanto, são possíveis outras etiologias, como trauma, exercícios, fármacos, toxinas, e distúrbios metabólicos e eletrolíticos.⁽¹⁻³⁾ Distúrbios hereditários do metabolismo de carboidratos, deficiências de enzimas da cadeia respiratória mitocondrial, distúrbios da oxidação de ácidos graxos e deficiência de carnitina-palmitoil transferase são exemplos de doenças metabólicas associadas à rabdomiólise.

Apresentamos um caso de uma adolescente previamente saudável, que se apresentou com rabdomiólise maciça e teve o diagnóstico de um distúrbio da oxidação de ácidos graxos.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 16 de agosto de 2016
Aceito em 8 de outubro de 2016

Autor correspondente:

Marta Sousa Moniz
Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do
Departamento de Pediatria do Hospital Prof.
Doutor Fernando Fonseca, E.PE
Morada: IC-19; 2720-276 - Amadora, Portugal
E-mail: marta.moniz@gmail.com

Editor responsável: Jefferson Pedro Piva

DOI: 10.5935/0103-507X.20170016

RELATO DE CASO

Uma menina de 14 anos de idade foi admitida ao nosso pronto-socorro com histórico de 4 dias com mialgia generalizada, fraqueza muscular e urina escura. No dia da admissão, ela percebeu diminuição acentuada da diurese e tinha dificuldade para caminhar. Durante os dias prévios, ela participou de um festival de dança em condições de calor. Não havia história progressiva de câimbras musculares ou admissões ao hospital em razão de rabdomiólise. Esta menina era a única filha de pais não consanguíneos.

Na avaliação inicial, apresentava-se desidratada; sua pressão arterial era de 120/60 (90º percentil). Sua força em músculos proximais e distais das extremidades superiores e inferiores era de 4/5. Os reflexos tendíneos profundos eram normais, e não havia qualquer déficit neurológico. O restante do exame físico era normal. Seu peso era de 57kg, e a estatura de 165cm.

A avaliação laboratorial revelou IRA com níveis plasmáticos de ureia de 263mg/dL (referência: 19,3 - 44,9mg/dL), creatinina de 9,59mg/dL (referência: 0,60 - 1,30mg/dL) e taxa de filtração glomerular calculada segundo a fórmula original de Schwartz de 11,6mL/min/1,73m². A análise dos gases arteriais revelou acidose metabólica (pH 7,30; HCO₃ 17,7mmol/L; excesso de base - 7,9; lactato 1,4mmol/L). Os resultados da bioquímica do sangue foram: sódio de 129mmol/L (referência: 136 - 145mmol/L), potássio 6,12 (referência: 3,4 - 5,1mmol/L), cálcio iônico de 1,03mmol/L (referência: 1,13 - 1,32mmol/L), fósforo de 9,3mg/dL (referência: 3,1 - 5,5mg/dL), magnésio de 1,8mg/dL (referência: 1,6 - 2,3mg/dL), mioglobina de 28173mg/dL (referência: 9 - 82mg/dL), creatinoquinase > 400.000UI/L (referência: 28 - 142 UI/L), aspartato aminotransferase de 3.266UI/L (referência: 0 - 26UI/L), alanino aminotransferase de 1.310UI/L (referência: 19 - 44UI/L).

Em razão da rabdomiólise maciça, a paciente foi admitida à nossa unidade de terapia intensiva pediátrica e recebeu administração de fluidos por via endovenosa em combinação com tratamento diurético para reversão da IRA, administração de glicose e insulina, para correção da hipercalcemia, e de gluconato de cálcio, para prevenção de arritmias cardíacas secundárias às alterações iônicas. Durante as primeiras horas após a admissão, a paciente apresentou anúria, que não respondeu ao tratamento clínico. Após 8 horas de tratamento de suporte, deu-se início à hemofiltração venovenosa contínua (Gambro Prismaflex® System, Lisboa, Portugal).

Um cateter de hemodiálise (12F; triplo lúmen) foi inserido na veia femoral direita. A hemofiltração foi realizada

com utilização do hemofiltro ST 60; o anticoagulante escolhido foi heparina. A regulação inicial utilizada foi: bomba de sangue 150mL/minuto; dialisado (Prismasol 4®) 1.000mL/hora, solução de reposição pré-filtro (Prismasol 4®) 500mL/hora, solução de reposição pós-filtro (Prismasol 4®) 500mL/hora e remoção de fluidos 50mL/hora. Durante os primeiros 2 dias de tratamento, o principal problema com a hemofiltração foi a coagulabilidade excessiva no hemofiltro, causada pelos elevados níveis de mioglobina na circulação. Para contornar este problema, utilizaram-se fluxos de pré-diluição mais elevados (máximo e 1.500mL/hora). Após 48 horas, a paciente tinha hipofosfatemia assintomática de 2,7mg/dL, corrigida pela adição de fósforo às soluções de reposição. No quinto dia, iniciou-se hemodiálise intermitente, realizando-se três sessões em dias alternados. Prescreveu-se um antagonista do cálcio no sexto dia em razão de piora da hipertensão.

Os sinais e sintomas foram controlados com tratamento clínico e terapia de substituição renal. A creatinoquinase e a mioglobina voltaram aos níveis normais em 2 semanas. A diurese começou a recuperar-se após o segundo dia de tratamento. Por ocasião da alta, as funções renais da paciente estavam em recuperação, e sua taxa de filtração glomerular era de 88,9mL/min/1,73m².

Em relação à investigação do insulto inicial, uma análise de acilcarnitina, por meio de espectrometria de massa em tandem em mancha de sangue seco revelou uma deficiência de desidrogenase acil-CoA de cadeia muito longa (VLCAD). Um estudo genético revelou as seguintes mutações no composto heterozigótico do gene de VLCAD: p.P65Tfs*7 (c. 187_192insA) e p.R336H (c.1097G > A).

Para prevenção de futuros ataques, recomendaram-se a ingestão de refeições frequentes ricas em carboidratos antes dos exercícios e a restrição de ácidos graxos de cadeia longa, juntamente de suplementação com ácidos graxos de cadeia média.

DISCUSSÃO

Apresentamos o caso de uma adolescente com diagnóstico de deficiência de VLCAD após episódio de rabdomiólise maciça.

A VLCAD é uma enzima relacionada à oxidação de ácidos graxos, que é encontrada na membrana interna da mitocôndria e catalisa a primeira fase da betaoxidação dos ácidos graxos de cadeia longa.⁽⁴⁾ Sua deficiência é herdada de forma autossômica recessiva, com incidência de 1:31.500 nascimentos.

Dependendo da idade de sua manifestação (neonatal, infância ou idade adulta), esta doença tem diferentes

formas clínicas.⁽⁴⁾ O início neonatal se manifesta como insuficiência hepática e miocardiopatia, enquanto o início na infância se caracteriza por hipoglicemia hipocetótica. Nossa paciente apresentou a forma adulta, que se caracteriza predominantemente por queixas musculares em razão de episódios recorrentes de rabdomiólise desencadeada por exercícios prolongados, infecções ou jejum.⁽⁴⁾

Embora atualmente a deficiência de VLCAD seja diagnosticada principalmente pela triagem de neonatos, o que permite diagnóstico precoce, diferentes métodos podem ser utilizados para seu diagnóstico, como a análise cromatográfica de ácidos graxos plasmáticos, análise de espectrometria de massa em tandem ou análise de acilcarnitinas e ácidos orgânicos na urina.^(5,6) Em Portugal, desde 2006, esta doença é triada sistematicamente pelo programa de triagem neonatal, porém nossa paciente nasceu antes desta ocasião.

Não existe terapia definitiva para VLCAD. O tratamento consiste em modificações da dieta e deve incluir baixos conteúdos de ácidos graxos de cadeia muito longa e suplementação de triglicerídeos de cadeia média. Devem evitar-se o jejum e exercícios muito intensos.^(5,6)

Particularmente na forma adulta, quando não se preveniu ou interrompeu em tempo uma crise, o tratamento deve ser orientado para a reversão da rabdomiólise e suas complicações. A IRA é uma complicação reconhecida da destruição muscular em crianças; segundo estudo recente, pode ocorrer em 4 - 5,8% dos pacientes com rabdomiólise.⁽⁷⁾ Embora o mecanismo básico da IRA em condições de rabdomiólise ainda não tenha sido completamente elucidado, uma proposta é que a mioglobina liberada pelo músculo destruído seja responsável pelo dano renal. Constricção e isquemia renal, formação de cilindros de mioglobina nos túbulos distais e ação citotóxica direta da mioglobina nas células epiteliais dos túbulos proximais são provavelmente os principais mecanismos para a IRA.⁽⁸⁾ Outras potenciais complicações da rabdomiólise são a hipercalemia que pode levar a arritmias cardíacas, acidose metabólica e hipocalcemia, síndrome compartimental e coagulação intravascular disseminada assintomática.⁽⁸⁾

As principais intervenções terapêuticas na rabdomiólise são conservadoras. O tratamento inicial deve incluir agressiva ressuscitação hídrica e hidratação, para manter débito urinário adequado e prevenir a IRA, correção precoce de distúrbios eletrolíticos potencialmente fatais, e correção da acidose metabólica. Deve-se iniciar a administração endovenosa de solução salina isotônica logo que

possível, após o início da lesão muscular, e mantê-la até que esta se tenha resolvido. Embora não exista evidência clínica clara de sua eficácia, pode-se provocar uma diurese alcalina forçada com a administração de bicarbonato de sódio, com a finalidade de reduzir a toxicidade renal.^(2,9) A precipitação de fosfato de cálcio e o surgimento de hipocalcemia devem ser estritamente monitorados.⁽⁹⁾ Não se conhecem os melhores regime e taxa de administração de bicarbonato.⁽⁹⁾ A administração de fluidos deve ser cuidadosa na presença de IRA e oligúria, para evitar edema pulmonar não cardiogênico. Embora a terapia de substituição renal raramente seja necessária na rabdomiólise, esta deve ser considerada quando existe hipercalemia grave e resistente, acidose metabólica persistente, uremia e IRA permanente, apesar do tratamento conservador.⁽⁸⁾ Hemodiálise diária ou hemodiafiltração contínua são opções que permitem uma remoção gradual dos solutos e correção do potássio.⁽¹⁰⁾ No entanto, ambas têm uma capacidade limitada para remover mioglobina da circulação, em razão do elevado peso molecular da mioglobina. Recentemente, com base em descrições de séries de casos, alguns autores propuseram a realização de hemodiálise diária e hemodiafiltração contínua com membranas hiperpermeáveis (por exemplo, membranas de fluxo superelevado) que permitem a remoção de moléculas com pesos moleculares mais elevados (nível de corte de 60.000 Da), como a mioglobina e citocinas.⁽¹¹⁾ Entretanto, tais membranas se associam com perda excessiva de albumina. Nossa paciente utilizou um filtro padrão, que, nos primeiros dias de tratamento, teve muitos problemas de coagulabilidade excessiva. Isto foi atribuído aos elevados níveis circulantes de mioglobina, que resultaram em obstrução dos poros da membrana. A diálise peritoneal é inadequada para remoção da grande carga de solutos em pacientes com rabdomiólise. Outras complicações da rabdomiólise, como síndrome compartimental, devem ser monitoradas e, se necessário, providenciar uma descompressão cirúrgica. O tratamento da coagulação intravascular disseminada é principalmente de suporte e depende do tratamento global da rabdomiólise.

CONCLUSÃO

A deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia muito longa é uma doença que tem um prognóstico pior quando diagnosticada no período neonatal. A forma adulta tem bom prognóstico quando se evita a rabdomiólise. Em estágios avançados, pode levar a complicações com risco à vida.

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a process of muscle destruction that can present with varying clinical manifestations. In pediatric patients, its main etiology is infectious diseases. We present a previously healthy adolescent who was admitted to our emergency department with a four-day history of myalgia, muscle weakness and dark urine. At presentation, she was dehydrated. Blood analysis revealed acute renal failure and increased muscular enzymes.

She was transferred to our pediatric intensive care unit. Medical therapies for correction of dehydration and the ionic and

metabolic consequences of renal failure were performed. Due to oliguria, renal replacement therapy was initiated. An etiological investigation revealed a beta-oxidation defect. Metabolic diseases are a known cause of rhabdomyolysis. Muscular destruction should be diagnosed early in order to avoid its potential consequences. Generally, the treatment of rhabdomyolysis is conservative, although in some situations, a more invasive approach is needed.

Keywords: Oxidation-reduction; Renal insufficiency; Rhabdomyolysis/diagnosis; Rhabdomyolysis/etiology; Metabolic diseases; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Miller ML. Causes of rhabdomyolysis [Internet]. Uptodate Inc; c2017. [last updated: Oct 21, 2016 cited 2016 Oct 23]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-rhabdomyolysis>
2. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis-an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005;9(2):158-69.
3. Tolesani Júnior O, Roderjan CN, Carmo Neto E, Ponte MM, Seabra MC, Knibel MF. Doença de Haff associada ao consumo de carne de Mylossoma duriventre (pacu-manteiga). *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):348-51.
4. Liang WC, Nishino I. State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol*. 2010;29(2):351-6.
5. Voermans NC, van Engelen BG, Kluijtmans LA, Stikkelbroeck NM, Hermus AR. Rhabdomyolysis caused by an inherited metabolic disease: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Med*. 2006;119(2):176-9.
6. Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):85-90.
7. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics*. 2006;118(5):2119-25.
8. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med*. 2008;19(8):568-74.
9. Palevsky PM. Prevention and treatment of heme pigment-induced acute kidney injury (acute renal failure) [Internet]. Uptodate Inc; c2017 [last updated 2015 Nov 16, cited 2016 Sep 21]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-heme-pigment-induced-acute-kidney-injury-acute-renal-failure>
10. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD008566.
11. Naka T, Jones D, Baldwin I, Fealy N, Bates S, Goehl H, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care*. 2005;9(2):R90-5. *Microbiol Biotechnol*. 2011;90(6):1847-68.