

Miosite e rabdomiólise na doença mão-pé-boca na infância

Myositis and rhabdomyolysis in hand-foot-mouth disease in childhood

Maria Helena Vaisbich¹, Roberto Tozze², Evandro Roberto Baldacci³

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de doença mão-pé-boca complicada por miosite, rabdomiólise e hepatite, interessante por ser a doença frequente em crianças e poder apresentar complicações graves, apesar de raras.

Descrição do caso: Paciente de três anos de idade, sexo feminino, com história de febre por três dias, seguida pelo aparecimento de lesões ulceradas em mucosa oral e mialgia intensa. Após três dias, voltou a apresentar febre por mais dois dias (febre bifásica). Nesses dois dias, apresentou lesões eritematosas pelo corpo, principalmente nos pés, mãos e face, e procurou atendimento médico. Evoluiu com aumento de enzimas musculares e hepáticas (CPK com valor máximo de 345.007U/L, TGO 2041U/L, TGP 1589U/L, gama-GT 94U/L) e aumento transitório da creatinina sérica, com *clearance* de creatinina estimado pela estatura de 73mL/minuto/1,73m² de superfície corporal. Houve melhora progressiva, com hidratação vigorosa e alcalinização da urina, sem necessidade de diálise.

Comentários: Trata-se de uma criança com doença mão-pé-boca, com miosite, rabdomiólise e hepatite. São enfatizados os critérios clínicos laboratoriais para o diagnóstico e a importância da monitorização das complicações da doença.

Palavras-chave: infecções por enterovírus/complicações; criança; miosite; hepatite; rabdomiólise; insuficiência renal aguda.

ABSTRACT

Objective: To report a hand-foot-mouth disease case, complicated by myositis, rhabdomyolysis and hepatitis, since this is a common disease in children and can result in rare but severe complications.

Case description: A three-year-old girl with fever for three days, followed by the appearance of ulcerative lesions in the oral mucosa and severe muscular pain; after three days, she presented fever for two more days. At the same time, she had widespread erythematous rash, especially in her hands, feet and face. She presented high levels of muscular and hepatic enzymes (maximum value of CPK 345.007IU/L, AST 2041IU/L, ALT 1589IU/L, GT 94IU/L), and transitory increase in serum creatinine (maximum value of 0.73mg/dL, creatinine clearance by Schwartz formula of 73mL/minute/1.73m² of body surface). The patient improved progressively after vigorous hydration and urine alkalinization with sodium bicarbonate, without dialysis.

Comments: This is a case report of a child with hand-foot-mouth disease with myositis, rhabdomyolysis and hepatitis. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis and the need to monitor complications are reviewed in this report.

Key-words: enterovirus infections/complications; child; myositis; hepatitis; rhabdomyolysis; renal insufficiency, acute.

Instituição: Divisão de Saúde Suplementar do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr/HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

¹Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); médica assistente da Unidade de Nefrologia e da Divisão de Saúde Suplementar do ICr/HC-FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

²Médico assistente do Pronto-Socorro e da Divisão de Saúde Suplementar do ICr/HC-FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

³Livre-docente do Departamento de Pediatria e Chefe da Divisão de Saúde Suplementar do ICr/HC-FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Maria Helena Vaisbich
Rua Enéas de Carvalho Aguiar, 647 – Cerqueira César
CEP 05403900 – São Paulo/SP
Email: vaisbich@terra.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 24/11/08

Aprovado em: 26/4/09

Introdução

A rabdomiólise é uma síndrome caracterizada por destruição da musculatura esquelética, com extravasamento de proteínas, principalmente mioglobina, e eletrólitos para a circulação. Pode estar associada a várias doenças, lesões traumáticas, medicamentos e toxinas. O diagnóstico tem como base a elevação da creatinafosfoquinase (CPK) e, enquanto não se estabelecer um valor de *cut-off* definitivo para o diagnóstico, muitos autores adotam o critério de aumento de cinco vezes o limite superior da normalidade (aproximadamente 1.000U/L)⁽¹⁾.

Uma das complicações mais frequentes é a insuficiência renal aguda (IRA), que ocorre em cerca de 4 a 33% dos pacientes, mas também pode haver síndrome compartimental, arritmias cardíacas em decorrência das alterações eletrolíticas e coagulação intravascular disseminada⁽¹⁾. Entre as causas de rabdomiólise, identificam-se quadros de miosite viral⁽²⁾, sendo o agente mais frequentemente associado o vírus influenza, seguido pelo vírus Cocksackie.

O vírus Cocksackie pertence ao grupo dos enterovírus da família dos *Picornaviridae* e são disseminados por todo o mundo. Fazem parte dos enterovírus os seguintes grupos: poliovírus, Cocksackievírus tipo A e B e Echovírus, diferenciados pelo epítipo da cápsula. Foram identificados 64 sorotipos de enterovírus capazes de produzir doença em humanos e constituem a principal causa de exantema em crianças durante o verão e o outono⁽³⁾. Destacam-se seis sorotipos do vírus Cocksackie B que se manifestam com febre, exantema, vesículas e lesões ulceradas orais, doença mão-pé-boca, pleurodinia epidêmica (doença aguda caracterizada por febre e espasmos paroxísticos dos músculos torácicos e abdominais, mais frequente em adolescentes e adultos), pancreatite, miosite e cardiomiopatia dilatada⁽⁴⁾.

Embora a maioria das infecções pelo vírus Cocksackie seja assintomática, podem ser graves, especialmente em neonatos e crianças pequenas, com acometimento do sistema nervoso central e dos músculos, causando complicações como meningite asséptica, encefalite, miosite e miocardite⁽⁵⁾. Na literatura têm sido descritos casos de rabdomiólise desencadeada pelo vírus Cocksackie, com aumento importante de enzimas musculares, insuficiência renal aguda não-oligúrica e, muitas vezes, com necessidade de diálise. Nessas situações, a mioglobina pode ser detectada na urina, pois circula livremente pelo plasma e é, portanto, rapidamente excretada na urina⁽⁶⁾. A hepatite é rara nas infecções pelo vírus Cocksackie e sua evolução não é completamente conhecida.

Nosso objetivo é relatar um caso de doença mão-pé-boca, com acometimento muscular importante, rabdomiólise e

hepatite, enfatizando os critérios clínicos laboratoriais relevantes para o diagnóstico e a importância da monitorização das complicações da doença, lembrando que tal virose representa causa frequente de doença exantemática na infância e que essas complicações são raramente descritas na literatura^(5,6).

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, com três anos e dois meses de idade e história pregressa de infecções do trato urinário de repetição em investigação, fazendo uso de sulfametoxazol-trimetoprim em dose profilática. Foi internada com história de febre bifásica, inicialmente com duração de três dias e, após três dias afebril, voltando a apresentar mais dois dias de febre. Na investigação inicial, suspeitou-se de infecção urinária, porém o exame de urina e a urocultura afastaram essa hipótese. Nos três dias sem febre, passou a apresentar dor pelo corpo, sem conseguir deambular, e lesões ulceradas na mucosa oral. Posteriormente, voltou a ter picos febris por mais dois dias, quando também surgiram lesões eritematosas em face, bilateralmente. Nessa ocasião a paciente foi internada para investigação.

Ao exame de entrada, a paciente se apresentava extremamente chorosa, com lesões eritematosas em face bilateralmente, com discreta coriza hialina, moderadamente descorada, desidratada, eupneia e febril. A ausculta cardíaca e pulmonar estava normal, mas havia dor à palpação de hipocôndrio direito, com fígado palpável a 2cm do rebordo costal direito, de consistência normal. O peso de entrada foi 15kg (P50-P85) e a estatura de 98,5cm (P50-P85).

Realizou exames na entrada que mostraram aumento de enzimas hepáticas e musculares (valores máximos atingidos durante a internação foram: CPK 345.007U/L, DHL 3884U/L, TGO 2041U/L, TGP 1589U/L, CK-MB 500ng/mL e gamaGT 94U/L), hemograma com leucocitose e desvio à esquerda, lactato normal, sódio e cloro séricos normais e tendência à hipercalemia, ureia sérica de 45mg/dL e creatinina sérica de 0,74mg/dL (*clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz de 73,4mL/minuto/1,73m² de superfície corporal), cálcio e fósforo séricos normais e coagulograma normal, assim como glicemia, fibrinogênio e fosfatase alcalina. Os exames podem ser observados evolutivamente na Tabela 1. A proteína C reativa variou de 3,78 a 42,4mg/L.

Recebeu inicialmente hidratação com soro fisiológico e, posteriormente, solução de manutenção 100mL/100kcal com sódio 3mEq/100mL, sem potássio. A paciente evoluiu na internação com aparecimento de lesões eritematosas nas palmas das mãos e na planta dos pés (Figura 1). Recebeu hidratação

Tabela 1 – Evolução dos parâmetros laboratoriais durante o período de internação, distribuídos de acordo com os dias de doença

	Valores de referência	Dias de doença							
		6º	7º	8º	9º	10º	13º	14º	16º
Séricos									
Ureia (mg/dL)	8-36	---	46	45	41	29	22	---	25
Creatinina (mg/dL)	0,2-0,5	---	0,4	0,71	0,44	0,54	0,44	---	0,48
Sódio (mEq/L)	135-147	---	---	135	132	138	142	---	143
Potássio (mEq/L)	3,7-5,0	---	---	5,1	5,4	3,7	4,8	---	4,6
Cloreto (mEq/L)	97-107	---	---	103	103	103	102	---	102
pH	7,32-7,43	---	---	---	7,44	7,4	7,51	7,42	---
pCO ₂ (mmHg)	38-50	---	---	---	26,3	33	32	38,1	---
HCO ₃ (mEq/L)	22-29	---	---	---	17,8	20,1	25	24,3	---
TGO (U/L)	16-57	78	2.041	1.595	---	3.007	320	---	59
TGP (U/L)	19-59	80	660	1.589	---	1.958	912	---	377
gamaGT (U/L)	10-20	---	---	94	---	68	43	---	36
DHL (U/L)	164-286	---	2.811	3.884	---	---	2.338	---	---
CPK (U/L)	26-167	---	38	14.271	345.007	147.588	5.647	---	1.242
CK-MB (ng/mL)	Até 4,94	---	---	---	500	376,7	---	---	30,1
Urinários									
Leucócitos/mL	---	4.000	11.000	---	4.000	---	---	13.000	12.000
Hemácias/mL	---	500	30.000	---	250	---	---	16.000	32.000
Proteína/creatinina	<0,2	---	---	---	+++	2	---	---	---

TGO: transaminase oxaloacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; gamaGT: gamaglutamiltranspeptidase; DHL: desidrogenase láctica; CPK: creatinafosfoquinase; CK-MB: creatinaquinase - fração miocárdica.

endovenosa e alcalinização com bicarbonato de sódio durante quatro dias, com melhora gradual da mialgia e do estado geral. Durante esse período, foram monitorizadas função renal, diurese, eletrólitos séricos e gasometria, enzimas hepáticas e musculares, além dos dados de exame físico. Apresentou urina escura e o exame revelou leucócitos de 16.000/mL e hemácias de 32.000/mL na vigência de disúria. Inicialmente houve proteinúria (relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina 2,0, com valor de referência normal <0,2; 0,2-2,0 proteinúria não-nefrótica; e >2,0 proteinúria nefrótica). As enzimas hepáticas e musculares normalizaram paulatinamente, como pode ser visto na Tabela 1.

A criança teve alta sem mialgia, sem dor à palpação abdominal e com desaparecimento das lesões de face. Durante o seguimento, a paciente não apresentou alterações na propedêutica cardíaca; o eletrocardiograma e o ecodoppler cardiograma foram normais. O quadro clínico apresentado pela doente era extremamente semelhante aos descritos na literatura como doença mão-pé-boca causados pelo vírus Coxsackie. Entretanto, para confirmação do diagnóstico de infecção pelo vírus Coxsackie, foram realizadas pesquisa do vírus nas fezes e sorologias, que foram negativas para Coxsackie B, não sendo realizadas pesquisas para Coxsackie A. Não se observou presença de mioglobina na urina, mas tal exame só pôde ser realizado após



Figura 1 – Lesões eritematomaculosas na palma da mão.

uma semana da internação, quando as queixas de disúria e alteração da cor da urina já não mais existiam.

Obteve-se consentimento da família para esse relato de caso.

Discussão

As infecções virais exantemáticas são de extrema importância em crianças pela frequência com que ocorrem nessa faixa etária. Em muitos casos, o diagnóstico diferencial não

pode ser apenas esclarecido pelo quadro clínico, necessitando de investigação laboratorial para sua confirmação etiológica. A doença mão-pé-boca é causada mais frequentemente pelo enterovírus do Grupo Coxsackie A16; porém, também pelos Coxsackie A5, A7, A9, A10, B2, B3, B5 e o enterovírus 71^(7,8). O diagnóstico etiológico só é feito pelo isolamento do vírus nas fezes e aumento dos títulos de anticorpos no sangue.

As infecções pelo vírus Coxsackie podem acometer indivíduos de diferentes faixas etárias; entretanto, o comprometimento parece ser mais grave em neonatos e crianças pequenas. A transmissão pode ser direta por contato com as fezes, como na troca de fraldas, ou indireta, em condições sanitárias precárias ou por meio de água e alimentos. A prevenção da doença é feita com a melhoria das condições de higiene, como lavar as mãos, que evita a disseminação do vírus, não havendo necessidade de isolamento do paciente. O período de incubação é difícil de ser determinado, geralmente de cinco a sete dias⁽³⁾.

O quadro clínico geral dessa virose apresenta febre, caracteristicamente em dois tempos, acompanhada de exantema não-pruriginoso, tipicamente nos pés e mãos e por vezes generalizado, com sintomas de infecções de vias aéreas superiores, como coriza. Os pacientes apresentam acometimento da mucosa oral, com vesículas que rapidamente ulceram, produzindo úlceras superficiais pequenas, com halo eritematoso que se assemelha a aftas, geralmente na língua, palato, mucosa oral e lábios. As lesões são dolorosas e dificultam a aceitação alimentar. O diagnóstico diferencial dessas lesões deve levar em conta a herpangina, infecção causada por um tipo de Coxsackie A que determina lesões orais semelhantes à doença mão-pé-boca, porém mais extensas e sem acometimento da pele. O quadro é arrastado, com duração média de duas semanas⁽⁹⁾.

A confirmação do diagnóstico etiológico deve se basear no teste sorológico no início do quadro e, após duas semanas de evolução, observa-se aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos quando há infecção ativa pelo Coxsackie vírus. No presente caso não foi possível confirmar a etiologia viral. Os testes sorológicos foram realizados apenas para os Coxsackie B, não sendo possível afastar a possibilidade de o agente ser o Coxsackie A. Entretanto, o quadro clínico denota forte suspeita dessa etiologia. Em geral, os Coxsackievirus do Grupo A infectam as mucosas, causando herpangina, conjuntivite hemorrágica aguda e doença mão-pé-boca. Os Coxsackie do Grupo B tendem a infectar o coração, a pleura, o pâncreas e o fígado, levando à pleurodinia, miocardite, pericardite e hepatite⁽⁸⁾.

Embora raro, sabe-se que infecções virais podem determinar anormalidades musculares variáveis, desde mialgia inespecífica aguda até miosite. Embora o mecanismo da rabdomiólise vírus-induzida não seja totalmente esclarecido, parece que o dano tecidual agudo inicial pode ser causado pelo efeito lítico do vírus sobre as células musculares, com liberação de mioglobina⁽⁶⁾. Em modelos experimentais, Coxsackievírus A9 e B5 injetados em camundongos causaram necrose muscular, sugerindo sua ação direta sobre os músculos⁽¹⁰⁾. O tropismo desses vírus pela musculatura também foi demonstrado pelo isolamento do vírus do miocárdio de pacientes com miocardite aguda⁽¹¹⁾.

Nas infecções pelo vírus Coxsackie há aumento significativo de moléculas de adesão celulares ICAM-1 e VCAM-1 no endotélio capilar e venoso e aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-8 e TNF- α , fatores que modificam a resposta imune do hospedeiro⁽¹²⁾. O quadro crônico de miosite, como a miocardite crônica induzida pelo Coxsackie, é explicado por mecanismos de imunidade cruzada relacionados com homologias entre os peptídeos virais e os próprios da membrana celular, assim como a inclusão de antígenos virais no sarcolema durante a regeneração das fibras musculares⁽¹³⁾. Existe controvérsia em relação à participação da infecção pelo Coxsackie na patogênese da dermatomiosite e polimiosite ou na síndrome da fadiga crônica⁽¹⁴⁾. Também são descritos raros casos de artrite pelo Coxsackie⁽¹⁵⁾.

A partir do diagnóstico de rabdomiólise e sabendo-se que a insuficiência renal aguda é a complicação mais frequente, o primeiro passo no tratamento é a hospitalização, com instituição de hidratação agressiva, prevenção e correção dos distúrbios eletrolíticos. Alcalinização da urina com bicarbonato de sódio também é preconizada⁽¹⁾. Alguns indicam o uso de diuréticos associados⁽¹⁾; entretanto, essa terapia pode agravar o quadro na presença de hipovolemia. Outros autores sugerem o uso de um esquema composto por bicarbonato e manitol, em conjunto com hidratação para prevenir a insuficiência renal aguda, principalmente em casos de síndrome de esmagamento⁽¹⁶⁾. Entretanto, a falta de estudos controlados e randomizados dificulta o conhecimento dos reais benefícios desse tratamento e de sua padronização. Independentemente da causa da rabdomiólise, esta se associa à mortalidade em torno de 8%. A rabdomiólise desencadeada pelo vírus Coxsackie com insuficiência renal aguda é rara na literatura e, na maior parte dos casos, apesar de não-oligúrica, há necessidade de diálise, com variação dos níveis de CPK séricos de 85.000 a 685.000U/L⁽⁶⁾.

A insuficiência renal aguda pode decorrer de obstrução tubular pela mioglobina, toxicidade direta pelo pigmento heme, isquemia cortical e diminuição da permeabilidade glomerular pela deposição de faixas de fibrina. Desidratação, hipovolemia e acidose aceleram o processo. Em raros casos, observou-se glomerulonefrite mediada por complexos imunes, associada à infecção recente pelo Coxsackievirus⁽⁶⁾. A diálise é necessária para corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e alterações de função renal, podendo ser um mecanismo para remover a mioglobina. Alguns casos são submetidos à diálise peritoneal⁽¹⁷⁾ ou à hemodiálise intermitente⁽¹⁸⁾. Entretanto, terapêuticas de substituição renal contínuas parecem ser os melhores métodos: hemofiltração venovenosa contínua, hemodiálise venovenosa contínua e hemodiafiltração venovenosa contínua⁽¹⁸⁾. Amyot *et al*⁽¹⁹⁾ sugerem a hemofiltração contínua para remover a mioglobina (peso molecular de 17,5kDa) como método terapêutico e preventivo da insuficiência renal aguda. Entretanto, a cinética da mioglobina é tal que sua depuração endógena é muito superior a qualquer tipo de manipulação terapêutica, reforçando a necessidade de hidratação vigorosa e alcalinização, com monitorização minuciosa da função renal e da diurese⁽²⁰⁾.

Um estudo recente em crianças com rabdomiólise mostrou que 25% dos casos necessitam de diálise e que os fatores detectados que pressupõem a necessidade de diálise foram oligúria persistente, nível sérico de ureia e creatinina na apresentação, hiperpotassemia, acidose metabólica e nível de TGP⁽²¹⁾. Não houve associação entre o nível sérico de CPK e a insuficiência renal aguda ou a necessidade de diálise. Entretanto, Brown *et al*⁽²²⁾ mostraram que pacientes com CPK > 5.000UI/L são mais propensos a desenvolver insufici-

ência renal. O uso precoce de hidratação vigorosa com soro fisiológico parece promover melhora do quadro, evitando a necessidade de diálise⁽²¹⁾.

O presente estudo relata um caso raro de rabdomiólise na doença mão-pé-boca, provavelmente associada ao vírus Coxsackie, complicado por insuficiência renal aguda, com miosite intensa sintomática e elevação acentuada das enzimas musculares e hepáticas, além de hematuria. A insuficiência renal foi tratada conservadoramente com hidratação vigorosa e alcalinização da urina, com boa resposta e recuperação completa da função renal. A hepatite se resolveu gradativamente, com redução da hepatomegalia, diminuição da dor em flanco direito e normalização das enzimas hepáticas.

Finalmente, apesar de a maior parte das infecções por esse vírus serem assintomáticas, deve-se estar atento para possíveis complicações graves. Embora infrequentes dentre as causas de miosite, os enterovírus precisam ser lembrados, especialmente o Coxsackie, na idade pediátrica e na presença de exantema⁽³⁾. Ressalta-se ainda a necessidade de exames laboratoriais confiáveis para a confirmação etiológica da doença mão-pé-boca e a disponibilidade de sua realização quando indicados, lembrando existir maior disponibilidade comercial de testes sorológicos para Coxsackie B 1-6 do que para Coxsackie A.

Agradecimentos

A todos os membros da equipe multidisciplinar que cuidam dos pacientes internados na Enfermaria e no Pronto Socorro da Divisão de Saúde Suplementar do ICr/HC-FMUSP.

Referências bibliográficas

1. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007;2:210-8.
2. Wang YM, Zhang Y, Ye ZB. Rhabdomyolysis following recent severe coxsackie virus infection in patient with chronic renal failure: one case report and a review of the literature. *Ren Fail* 2006;28:89-93.
3. Gómez Rodríguez N, Ibáñez Ruán J, González Rodríguez M. Coxsackie virus infection associated with myositis and polyarthritis. *An Med Interna* 2008;25:90-2.
4. Coplan NL, Atallah V, Mediratta S, Bruno MS, DePasquale NP. Cardiac, pancreatic, and liver abnormalities in a patient with coxsackie B infection. *Am J Med* 1996;101:325-6.
5. Wallot MA, Metzger-Boddien C, Auth M, Kehle J, Enders G, Dirsch O *et al*. Acute liver failure associated with Coxsackie virus B2 infection in a neonate. *Eur J Pediatr* 2004;63:116-7.
6. Fodili F, van Bosmmel EF. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure following recent Coxsackie B virus infection. *Neth J Med* 2003;61:177-9.
7. Sakane PT, Bellizia Neto L, Marques HHS. Doenças exantemáticas. In: Grisi S, Escobar AM. *Prática pediátrica*. São Paulo. 1a ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 385-92.
8. Azañero WD, Concha-Cusihuallpa H, Guevara-Canales JO. Infección de la mucosa oral por Coxsackie vírus: enfermedad de la boca mano pie. *Rev Estomatol Herediana* 2007;17:35-9.
9. Hortsman DM. Enterovirus infections: etiologic, epidemiologic and clinical aspects. *Calif Med* 1965;103:1-8.
10. Marinella MA. Exertional rhabdomyolysis after recent Coxsackie B virus infection. *Southern Med J* 1998;91:1057-9.
11. Neumann DA, Lane JR, Allen GS, Herskowitz A, Rose NR. Viral myocarditis leading to cardiomyopathy: do cytokines contribute to pathogenesis? *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68:181-90.
12. Zalone MM, Favaro E, Conaldi PG, Greening J, Bottelli A, Perin PC *et al*. Persistent infection of human microvascular endothelial cells by Coxsackie

- B viruses induces increased expression of adhesion molecules. *J Immunol* 2003;171:438-46.
13. Stathopoulou EA, Routsias JG, Stea EA, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Cross-reaction between antibodies to the major epitope of Ro60 kD autoantigen and a homologous peptide of Coxsackie virus 2B protein. *Clin Exp Immunol* 2005;141:148-54.
 14. Bowles NE, Dubowitz V, Sewry CA, Archard LC. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection. *Lancet* 1987;1:1004-7.
 15. Hurst NP, Martynoga AG, Nuki G, Sewell JR, Mitchell A, Hughes GR. Coxsackie B infection and arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:605.
 16. Altintepe L, Guney I, Tonbul Z, Türk S, Mazi M, Agca E *et al.* Early and intensive fluid replacement prevents acute renal failure in the crush cases associated with spontaneous collapse of an apartment in Konya. *Ren Fail* 2007;29:737-41.
 17. Bompard Y, Mercier JC, Pillion G, Sonsino E, Beaufilets F. Rhabdomyolysis and acute encephalitis in coxsackievirus infection. *Arch Fr Pediatr* 1983;40:29-31.
 18. Splendiani G, Mazzarella V, Cipriani S, Pollicita S, Rodio F, Casciani CU. Dialytic treatment of rhabdomyolysis-induced acute renal failure: our experience. *Ren Fail* 2001;23:183-91.
 19. Amyot SL, Leblanc M, Thibeault Y, Geadah D, Cardinal J. Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 1999;25:1169-72.
 20. Wakabayashi Y, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med* 1994;20:109-12.
 21. Zepeda-Orozco D, Ault BH, Jones DP. Factors associated with acute renal failure in children with rhabdomyolysis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2281-4.
 22. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004;56:1191-6.