

Rabdomiólisis, mioglobulinuria, hipertermia y rasgo drepanocitémico

Por los Dres.:

NESTOR ACOSTA TIELES*, OSCAR BONET**, JOSE SALABARRIA***,
ISRAEL PEREZ**** y GUILLERMO HERNANDEZ AMADOR*****

Acosta Tieleles, N. y otros. *Rabdomiólisis, mioglobulinuria, hipertermia y rasgo drepanocitémico*. Rev Cub Ped 52: 4, 1980:

Presentamos un paciente de 8 años de edad, que mostró en su curso evolutivo, rápidamente progresivo, las características señaladas en el síndrome rabdomiólisis-mioglobulinuria, con niveles muy elevados de CPK y el factor reumatoide altamente positivo. El primero de los dos, estuvo también elevado en tres miembros de la familia. Una hermana del niño fallecido mostró lesiones relacionadas con una miopatía congénita, que será objeto de estudio más adelante. En otros estudios realizados se demostró que el niño y 4 miembros de la familia presentaban hemoglobinopatía definida como *rasgo drepanocitémico*, que en nuestro criterio fue un factor fundamental en el desarrollo de su enfermedad.

INTRODUCCION

En la literatura, existen cuadros confusos caracterizados por mioglobulina, hipertermia, rabdomiólisis y otros procesos asociados. Desde 1910, en que Meyer Betz, citado por Farmer¹, describió y publicó el primer paciente con estos síntomas (se habían descrito 49 casos hasta 1961), se incrementó el conocimiento de este complejo sintomático a partir de esta fecha. En Europa,

se asoció el síndrome de Haff², debido éste a la ingestión de pescado contaminado con ciertas resinas tóxicas. En la actualidad, se describe la rabdomiólisis-mioglobulinúrica por insuficiencia renal³⁻⁵; por procesos infecciosos de tipo viral, en general por influenza⁶⁻⁹; formas idiopáticas, paroxísticas y familiares¹⁰⁻¹¹; por defectos enzimáticos definidos¹²⁻¹⁷; lesiones por aplastamiento¹⁸ y otras enfermedades.¹⁹⁻²¹

En este artículo, exponemos los aspectos más sobresalientes de un niño que fue fallecido, inesperadamente, en el salón de cirugía pocas horas después de ingresado; en el mismo se observaron algunos de los defectos señalados, y pudimos demostrar que presentaba rasgo drepanocitémico, como un elemento más en el síndrome *rabdomiólisis-mioglobulinuria*, lo que motiva el interés de esta publicación.

* Profesor asistente, Facultad No. 2, Escuela de Medicina, Ciudad de La Habana y Jefe del Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Angel A. Aballí.

** Residente, hospital Angel A. Aballí.

*** Jefe de laboratorio clínico, Hospital A. A. Aballí.

**** Profesor de anestesiología, Facultad No. 2, ISCM de La Habana.

***** Profesor de cirugía, Facultad No. 2, ISCM de La Habana.

Abreviaturas

- CPK = Creatinina fosfoquinasa
SA = Rasgo drepanocitémico
UI = Unidades internacionales
(N:25-60 UI)

Caso clínico

Fue un paciente de 8 años de edad, con historia de salud anterior, que 24 horas antes de su ingreso tuvo dolor abdominal en epigastrio que se irradiaba a fosa iliaca derecha acompañado de vómitos y fiebre de 38 grados centígrados. Antecedentes: tío y tía maternos T.B.; peso al nacer 5.8 lb; oxigenoterapia; cianosis; esquema de vacunación completo; neumonía y EDA al año de edad.

Al examen físico mostró contractura muscular de la pared abdominal. Abdomen doloroso a la palpación sobre todo en fosa iliaca derecha. Ruidos hidroaéreos disminuidos. Percusión dolorosa en fosa iliaca derecha. Tacto rectal doloroso en fondo de saco del lado derecho. Signo de Blumberg positivo.

El paciente se diagnostica como *apendicitis aguda* y se opera, comprobándose el diagnóstico planteado por el departamento de cirugía.

Desde el mismo momento de la anestesia presentó gran contractura generalizada, movilizándose con dificultad, por lo que se hizo difícil la intubación. Hiperextensión de ambos pies (equinismo). Hipertermia de 43°C. Después de las medidas antitérmicas disminuye la contractura y la fiebre a 35°C. Frecuencia circulatoria de 120/min.

Presenta orinas coloreadas, cuyo contenido se define como mioglobina.

Posteriormente (9 horas más tarde), el niño está estuporoso. Pupilas isocóricas. Contractura muscular de las extremidades inferiores (gemelos contracturados) y pies en equinismo. Se mantiene en estas condiciones y fallece 12 horas más tarde.

En un análisis retrospectivo, se pudo conocer que las contracturas comenzaron poco antes que el niño entrara al salón de operaciones, y que un tío había fallecido en las mismas condiciones 2 años antes.

El estudio necrópico no reveló datos de mucho interés, excepto el bazo y el hígado que estuvieron aumentados de tamaño con pesos de 140 y 870 g, respectivamente. Sin embargo, el examen microscópico reveló cambios musculares que hicieron plantear un trastorno compatible con *rabdomiólisis*. El bazo, los sinusoides hepáticos y vasos sanguíneos estaban ocupados por hematias falciformes.

El estudio de los líquidos del cuerpo y exámenes realizados a otros miembros de la fa-

milia se expresan en el cuadro, en el que sobresalen los valores elevados de CPK en el niño fallecido y en el resto de la familia, la presencia del estado de rasgo drepanocitémico en todos los miembros de la familia por vía materna y además el *factor reumatoide* altamente positivo en el niño fallecido.

Posteriormente, tanto esta familia como otros miembros de la misma serán objeto de estudio desde el punto de vista genético y otras investigaciones que nos ayudarán en el conocimiento de este síndrome.

DISCUSION

El estudio de este complejo sintomático, en el que se reúnen a la vez factores genéticos y adquiridos, es casi imposible definirlos en su conjunto, por cuanto es necesario separarlos en el análisis de cada una de las entidades para su mejor comprensión y finalmente reunirlos en su composición, como una entidad única, la *rabdomiólisis-mioglobinuria*.

La rabdomiólisis, resulta en la liberación de mioglobina y excreción de esta sustancia por la orina, esto es, mioglobinuria, un término que tradicionalmente ha sido usado para describir trastornos en los cuales la orina es hipercrómica, aunque en ocasiones existe en cantidades tan pequeñas que no es visible al simple examen macroscópico de la orina¹⁹. Berenbaum²², señala en cálculos hechos que la mioglobinuria detectable visiblemente puede ocurrir después de la destrucción de 200 g de músculo.

Este desorden que ocurre *súbita o inesperadamente*, en muchos pacientes es potencialmente letal cuando se asocia a la llamada *hipertermia maligna*; combinada con ella se han informado más de 600 casos con una mortalidad del 60 al 80% de los pacientes. Ocurre en 1: 6 000 a 1: 7 000 anestésias²³. Este último aspecto tiene enorme importancia, ya que según Britt²⁴, niveles elevados de CPK, supone una gran predisposición a una miopatía subclínica, sólo demostrable por estudios históricos, eléctricos, bioquímicos y fisiológicos. King y colaboradores²⁵ han descrito tres grupos de miopatías clínicas:

Un grupo de pacientes susceptibles de poseer una miopatía generalizada con carácter dominante, que puede ser subclínica y es reconocida por elevación de los niveles de enzimas musculares.

Otro grupo de pacientes con miotonía congénita.

Por último, un grupo de pacientes que muestran miopatía progresiva congénita asociada a anteriores síndromes físicos.

Se ha llamado la atención por algunos autores de la semejanza de este último grupo con el síndrome de Noonan (fenotipo Turner)²⁶.

En nuestro paciente se reúnen características muy similares a las descritas en la literatura, es decir, tuvo una miopatía subclínica dada por niveles elevados de CPK y que se hizo patente en el estudio necrópsico y muy evidente en una de las hermanas del niño fallecido con trastornos musculares en la región del tronco y la cara. Es también notable, el aumento de los niveles de CPK en todos los miembros de la familia, lo que hace sospechar el origen genético de este síndrome, ya señalado por otros autores.

El estudio de la orina, utilizando el método de Smithier, electroforesis en

gel de almidón a PH 8,6 permitió demostrar que la orina contenía cantidades importantes de metamioglobina, la que conforma el cuadro del síndrome rabdomiólisis-mioglobinuria.

Otro aspecto importante, observado por nosotros, fue la presencia de una hemoglobina anormal, definida como un estado heterocigótico, demostrado no sólo en el niño, sino también en todos los miembros de la familia por vía materna y que a nuestro juicio era muy destacado en el desarrollo de su cuadro final, actuando como factor desencadenante de todo el cortejo sintomático de este paciente.

De todos son conocidas las características del rasgo drepanocítico, cuando existen factores que inician y precipitan el fenómeno de falciformación, tal es la presencia de hipoxemia, acidosis, deshidratación y presencia de agentes reductores²⁷⁻²⁹. *Wintrobe*³⁰, señala que la estasis capilar sistemática, puede acarrear muerte súbita por *shock* resultante de la rápida eliminación de los eritrocitos circulantes y que esto puede suceder en el rasgo falciforme. Complicaciones graves letales se han señalado como en la trombosis del seno

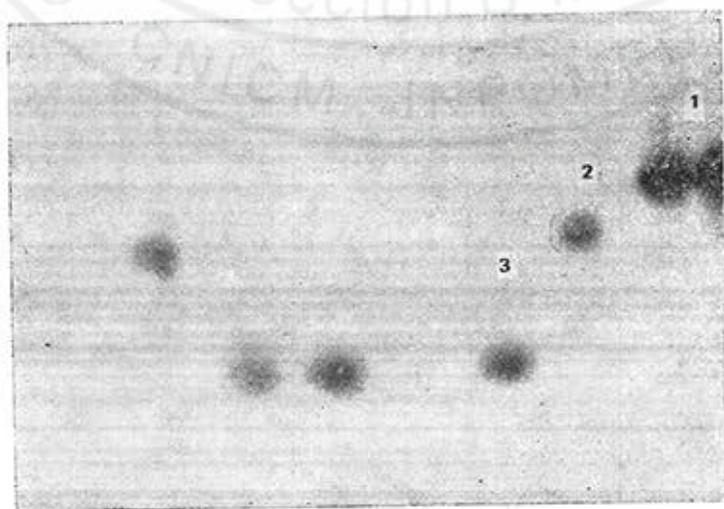


Figura 1. Electroforesis de la orina en gel de almidón a PH 8,6 (método de Smithier) 1. Hemoglobina A (patrón). 2. Metahemoglobina A. 3. Metamioglobina.

longitudinal,³¹ en la necrosis del miocardio durante la inducción anestésica,³² muerte súbita e inesperada^{33,34} y en otros procesos.

Es indudable que en nuestro paciente intervinieron factores decisivos en el inicio de su *crisis* y dentro de éstos el *stress* quirúrgico a que fue sometido,

en un organismo con elementos predisponentes como su condición genética anteriormente señalada. Pensamos, que este niño pudo muy bien, desde el punto de vista teórico, haber comenzado todo su curso evolutivo rápidamente progresivo, por una crisis de secuestro con anoxia consecutiva y daño muscular, causa de su mioglobinuria.

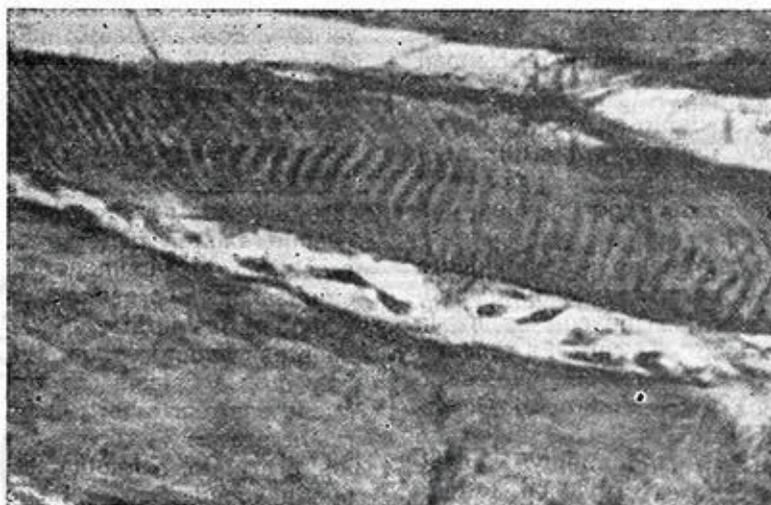


Figura 2. Características del músculo (músculo gemelo). En la parte central, fibra muscular de aspecto normal. En la parte inferior cambios degenerativos de fibras musculares.

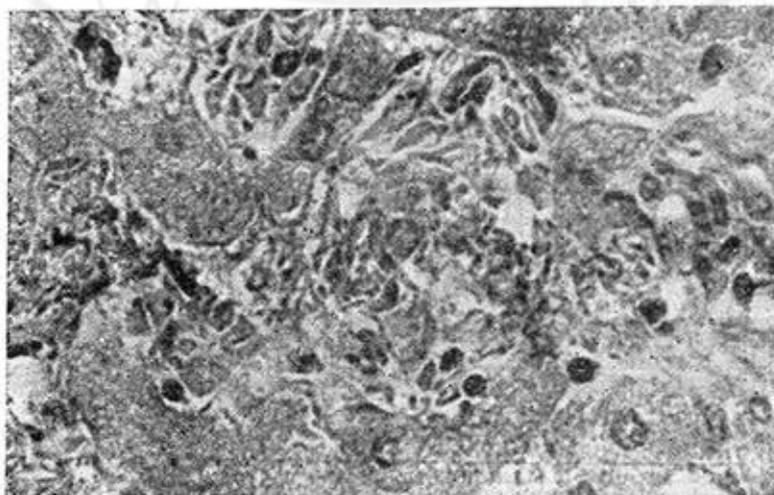


Figura 3. Sinusoides hepáticos dilatados como causa de la presencia de grandes conglomerados de hematias falciformes.

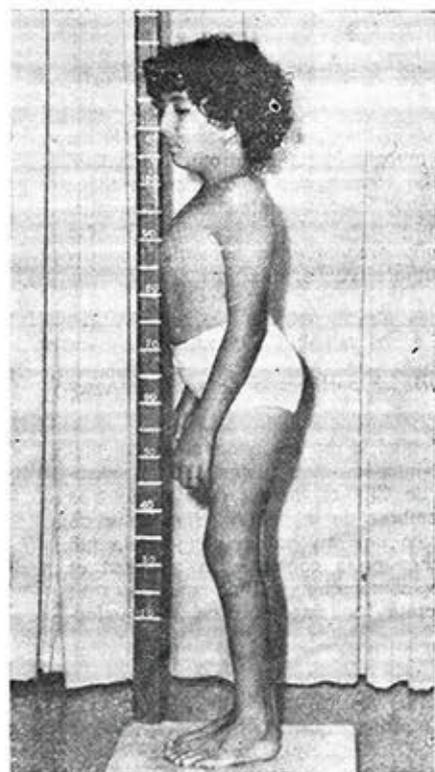


Figura 4. Hermana del niño fallecido. Vista lateral en la que se observan deformidades torácicas.



Figura 5. Facies del mismo paciente. Note la asimetría de la cara y la ptosis palpebral.

CUADRO

| | Niño fallecido | Madre | Primera hermana | Segunda hermana | Padre |
|---------------------|-----------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Tipo de hemoglobina | SA | SA | SA | SA | AA |
| Solubilidad | + | + | + | + | — |
| Mioglobinuria | + | — | — | — | No se realizó |
| C P K | 44 528 UI | 245 UI | 742 UI | 74 UI | — |
| Factor reumatoideo | + | — | — | — | No se realizó |
| Inmunolectroforesis | Ausencia de IOM e IOO | No se realizó | No se realizó | No se realizó | No se realizó |

SUMMARY

Acosta Tieleles, N. et al. *Rhabdomyolysis, myoglobinuria, hyperthermia and drepanocytic trait*. Rev Cub Ped 52: 4, 1980.

The authors present an eight-year-old patient showing in his fast progressing evolution the indicated characteristics of the rhabdomyolysis-myoglobinuria syndrome with CPK high levels and rheumatoid factor highly positive. The former was also risen in three members of the family. A sister of the dead child showed lesions related to a congenital myopathy that will be studied in the next future. In other performed studies, it was shown that the child and four members of the family presented an hemoglobinopathy considered as *drepanocytic trait*. According to the authors' views, this was a fundamental factor in the development of the disease.

RÉSUMÉ

Acosta Tieleles, N. et al. *Rhabdomyolyse, myoglobinurie, hyperthermie et trait drépanocytémique*. Rev Cub Ped 52: 4, 1980.

Les auteurs présentent un patient âgé de huit ans lequel a montré pendant son évolution, rapidement progressive, les caractéristiques signalées pour le syndrome rhabdomyolyse-myoglobinurie, avec des taux très élevés de CPK et facteur rhumatoïde très positif. Le CPK a été aussi très élevé chez trois membres de la famille. Une soeur de l'enfant décédé a montré des lésions en rapport avec une myopathie congénitale qui sera étudiée plus tard. Dans d'autres études réalisées on a constaté que l'enfant et quatre membres de la famille présentaient hémoglobinopathie définie comme *trait drépanocytémique* lequel, à notre avis, a été un facteur fondamental dans le développement de la maladie.

РЕЗЮМЕ

Акоста Тьелес, Н. и др. *Рабдомиолиз, миоглобинурия, гипертермия и дрепаноцитемические признаки*. Rev Cub Ped 52: 4, 1980

В настоящей работе представляем информацию об одном пациенте-восьмилетнего возраста, который продемонстрировал в своём эволюционном курсе, быстро прогрессировавшей, признаки, указанные в синдроме рабдомиолиз-миоглобинурия с высокими уровнями CPK и ревматический фактор высоко положительный. Первый из двух-был также высоким у трёх членов семьи этого пациента. Одна из сестёр умершего мальчика имела поражения, связанные с врождённой миопатией, которая будет предметом последующего изучения. В других исследованиях проведённых было обнаружено, что ребёнок и четыре члена из его семьи имеют гемоглобинопатию хорошо определённую с дрепаноцитемическими признаками, которая согласно нашего критерия явилась основным фактором в развитии заболевания у ребёнка.

BIBLIOGRAFIA

1. Farmer, A.T. et al. Idiopathic recurrent rhabdomyolysis associated with myoglobinuria. New Engl J Med 264: 60, 1961.
2. Berlin, R. Haff disease in Sweden. Acta Med. Scandinav 129: 560, 1948.
3. Cifuentes, E. Myoglobinuria and acute renal failure in children. Clin Pediat 15: 63, 1976.
4. Grossman, R.A. et al. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. New Engl J Med 291: 807, 1974.
5. Haftel, A.J. et al. Myoglobinuria renal failure in a newborn infant. J Pediat 93: 1015, 1978.
6. Morgensen, L.J. Myoglobinuria and renal failure associated with influenza. Ann Intern Med 80: 362, 1974.

7. *Dibona, J.F.; D. Mornes.* Rhabdomyolysis associated with influenza A. *J Pediat* 91: 943, 1977.
8. *Minow, A.R. et al.* Myoglobinuria Associated with influenza A infection. *Ann Intern Med* 80: 359, 1974.
9. *Simon, N.M. et al.* Acute myoglobinuria associated with type A2 (Hong Kong) influenza. *JAMA* 212: 1704, 1970.
10. *Savage, D.C.L. et al.* Idiopathic rhabdomyolysis. *Arch Dis Child* 46: 594, 1971.
11. *Opas, M.L. et al.* Rhabdomyolysis with severe hypernatremia. *J Pediat* 90: 5, 1977.
12. *Rowland, L.P.; A.S. Penn.* Myoglobinuria. *Med Clin North Am* 56: 1233, 1972.
13. *Favara, E.B.* Rabdomiólisis paroxística familiar en niños. *Am J Med* 42: 196, 1967.
14. *Bowden, D.H. et al.* Acute recurrent rhabdomyolysis (paroxysmal myoglobinuria). *Medicine* 35: 335, 1956.
15. *Schmid, R.; R. Mahler.* Chronic progressive myopathy with myoglobinuria. *J Clin Invest* 38: 2044, 1959.
16. *Mc Adle, B.* Myopathy due to defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sc* 10: 13, 1951.
17. *Kossman, R.J. et al.* Idiopathic recurrent rhabdomyolysis with myoglobinuria. *Am J Med* 34: 554, 1963.
18. *Bywaters, E.G.I.; D. Beall.* Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1: 427, 1941.
19. *Robotham, L.J.; E.J. Hadow.* Rabdomiólisis y mioglobinuria en niños. *Clin Ped Norteam Ed. interamericana.* Primera Edición, 1976.
20. *Ghatak, N.R. et al.* Idiopathic rhabdomyolysis in children. *J Neurol Sci* 20: 253, 1973.
21. *Raifman, A.M. et al.* Cold weather and rhabdomyolysis. *J Pediat* 93: 970, 1978.
22. *Berenbaum, M.C. et al.* Paroxysmal myoglobinuria. *Lancet* I: 992, 1955.
23. *Kaplan, A.M. et al.* Hipertermia maligna asociada a miopatía en enzimas musculares normales. *J Pediat* 91: 431, 1977.
24. *Britt, B.A.* Recent advances in malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 51: 841, 1972.
25. *King, J.O. et al.* Inheritance of malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1: 1138.
26. *Hunter, A.; L. Pinsky.* Evaluación de la probable asociación de la hipertermia maligna con el síndrome de Noonan utilizando los niveles de Creatinina fosfo-kinasa en el suero. *J Pediat* 86: 412, 1975.
27. *Greenberg, M.S. et al.* Studies on destruction of red blood cells XII. Factors influencing the role of S-HB in the pathologic physiology of sickle cell anemia and related disorders. *J Clin Invest* 36: 833, 1957.
28. *McCormick, W.F.* Abnormal hemoglobins II. The pathology of sickle cell trait. *Am J Med Sci* 241: 329, 1961.
29. *Lange, R.D. et al.* Effect of oxygen tension and PH on sickling and mechanical fragility of erythrocytes from patients with sickle cell anemia and the sickle cell trait. *J Lab Clin Med* 37: 789, 1951.
30. *Wintrobe, R.D.* Hematología Clínica. 3ra. edición Revolucionaria. Inst Cub del Libro, 1971.

Recibido: septiembre 8, 1979

Aprobado: noviembre 12, 1979

Dr. Luis Cabrera Delgado

Hospital pediátrico docente "José L. Miranda"
Santa Clara.