

Rabdomiólise secundária à infecção pelo vírus Influenza

Rhabdomyolysis secondary to influenza virus infection



Victor Garcia Nuñez^{1*}
Lívia Vieira de Almeida¹
Abimael Coutinho da Silva¹
Isabela Della Torre Oliveira¹
Natália Totti Martins¹
Yago Caetano de Sousa Almeida¹

¹ Instituto de Infectologia Emilio Ribas,
São Paulo - SP - Brasil.



Submetido: 16 de fevereiro de 2024

Aceito: 4 de março de 2024

Publicado: 30 de abril de 2024

***Autor para correspondência:**

Victor Garcia Nuñez
E-mail: vgn1996@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240139

RESUMO

A rabdomiólise é uma condição potencialmente grave que pode resultar, dentre outros, da infecção por Influenza. Relatamos o caso de um jovem de 32 anos, sem comorbidades, o qual apresentou febre, mialgia e urina escurecida há quatro dias, seguidas de tosse e coriza. Os exames mostraram elevação significativa da creatinofosfoquinase (64.617U/L) e das transaminases. As principais hipóteses diagnósticas para justificar o quadro foram de etiologia infecciosa, em especial a leptospirose e hepatite viral aguda, antes da confirmação específica da infecção por Influenza A e B. Além de ter sido medicado com ceftriaxona por 10 dias, o paciente recebeu vigorosa e precoce hidratação intravenosa – fator que contribuiu, com certeza, para a boa evolução clínica e laboratorial, sem desenvolver lesão renal.

Descritores: Influenza humana; Rabdomiólise; Vírus da influenza A subtipo H1N1; Creatina quinase; Relato de caso.

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a potentially serious condition that may result from influenza infection. We report the case of a 32-year-old man with no comorbidities who presented with fever, myalgia, and dark urine that had been developing for 4 days, followed by cough and runny nose. The tests showed a significant increase in creatine phosphokinase (64,617 U/L) and transaminases. Before specific confirmation of Influenza A and B infection, the main diagnostic hypotheses to justify the condition were infectious etiology, particularly leptospirosis and acute viral hepatitis. Apart from ceftriaxone medication for 10 days, the patient received early vigorous intravenous hydration that contributed to favorable progression of the clinical presentation and laboratory results and to the absence of kidney damage.

Headings: Influenza, Human; Rhabdomyolysis; Influenza A Virus; H1N1 Subtype; Creatine Kinase; Case Report.

INTRODUÇÃO

Rabdomiólise é a condição médica em que ocorre a dissolução de tecido músculo esquelético, destruído ou danificado, com liberação dos componentes intracelulares na corrente sanguínea. Essa condição determina uma síndrome clinicamente caracterizada por mialgia, fraqueza muscular e pigmentúria, e laboratorialmente por aumento de substâncias intracelulares liberadas pelo miócito destruído: creatinofosfoquinase (CPK), mioglobina, eletrólitos, desidrogenase láctica e aspartato aminotransferase (AST)¹. A depender da gravidade, os casos de rabdomiólise podem evoluir com insuficiência renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos e coagulação intravascular disseminada, agravantes

potencialmente ameaçadores à vida. Identificar esta condição e iniciar hidratação precoce reduz injúria renal aguda¹.

A rabdomiólise pode ser relacionada a causas traumáticas e não traumáticas, tais como infecções^{1,2}. Dentre as causas infecciosas, o vírus Influenza se destaca como a principal etiologia viral³. Visto a sazonalidade do vírus e sua rápida disseminação durante os surtos, as complicações respiratórias causadas pelo Influenza são comuns na assistência médica^{4,5}, no entanto, é possível que muitas das suas complicações extrapulmonares não lhe sejam devidamente atribuídas e reconhecidas.

Nosso objetivo é apresentar o caso de um jovem com rabdomiólise secundária à infecção por Influenza. Apesar da evolução benigna relatada, trata-se de uma complicação potencialmente grave que merece ser lembrada e antecipada, sendo que esta etiologia viral deve ser especialmente considerada quando a rabdomiólise está associada a febre e sintomas gripais.

RELATO DE CASO

Paciente masculino de 32 anos, sem comorbidades, apresentou-se com febre, mialgia generalizada e urina escurecida há quatro dias. Relatava fraqueza muscular, cefaleia leve e hiporexia associadas ao quadro. Negava manifestação de icterícia, exantema e alterações cutâneas; também negou diarreia, dor abdominal, náuseas ou quaisquer fenômenos hemorrágicos. Não havia história de trauma, exercício físico extenuante, uso de drogas, consumo de anabolizantes ou fitoterápicos, assim como negou contato direto com animais, água de enchentes e carrapatos.

Na véspera (no terceiro dia dos sintomas) já havia procurado uma unidade de pronto atendimento onde, devido à sintomatologia, foi realizada dosagem de CPK. Naquele serviço recebeu hidratação intravenosa com cristaloides e alta no mesmo dia, ainda sem o resultado laboratorial. No dia seguinte, porém, persistiam a febre, a mialgia, o mal-estar (houve melhora apenas do aspecto da urina) e iniciou tosse com expectoração amarelada, coriza hialina e espirros, sem dispnéia ou desconforto respiratório. Foi admitido para internação hospitalar, apresentava-se febril (38,2°C), normotenso (123x83mmHg), com frequência cardíaca de 89bpm e frequência respiratória de 17irpm, em bom estado geral e sem outras alterações ao exame físico. Neste momento, foi possível checar a dosagem sérica de CPK coletada no dia anterior, cujo resultado foi 64.617U/L. Foram coletados então novos exames laboratoriais (Tabela 1), os quais revelaram a CPK sérica um pouco menos elevada, acompanhada de um importante

aumento das transaminases, especialmente de AST; não havia disfunção renal.

Diante do contexto epidemiológico (mês com chuvas e inundações na cidade), do aumento de CPK, da coloração alterada da urina e da hepatite aguda associada a um quadro febril, foram feitas inicialmente as hipóteses de leptospirose, hepatite A e dengue. Além de nova hidratação intravenosa com cristaloides, recebeu antibioticoterapia com ceftriaxona pela maior suspeita de ser leptospirose.

O paciente teve boa evolução clínica, com resolução da febre e melhora da mialgia em pouco mais de 48 horas, além de uma expressiva e rápida melhora laboratorial (Tabela 1). As sorologias para hepatite A, hepatite C, sífilis e HIV foram todas não reagentes; a sorologia para hepatite B demonstrou imunidade vacinal. A pesquisa para dengue com imunocromatografia para detecção do antígeno NS1 também foi não reagente. Devido aos sintomas gripais associados (coriza, tosse e espirros), foram realizados testes rápidos em swab de nasofaringe para antígeno de COVID-19 (negativo) e para Influenza, este último positivo para os tipos A e B. Optou-se, todavia, por manter o tratamento com antibiótico, ainda sob a hipótese remanescente da leptospirose e seu respectivo potencial de gravidade. Recebeu alta no terceiro dia de internação (o sétimo dia desde o início dos sintomas) com receita de doxiciclina para completar o esquema de antibioticoterapia, devendo retornar para reavaliação após 10 dias. No retorno ambulatorial, o paciente já estava sem queixas e com praticamente todos os exames normalizados (Tabela 1). Os resultados das sorologias pendentes revelaram: IgM não reagente para Leptospirose, Toxoplasmose, Citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr vírus (EBV); IgG reagente apenas para CMV e EBV. Desta forma foi possível concluir, enfim, que a rabdomiólise manifestada clínica e laboratorialmente foi secundária à infecção confirmada pelo vírus Influenza, felizmente sem provocar maiores consequências.

DISCUSSÃO

O vírus Influenza pertence à família Orthomyxoviridae, é envelopado e constituído por RNA de fita simples senso negativo^{4,5}. O comportamento do vírus é epidêmico e esporadicamente pandêmico, sendo as formas sazonais e interpandêmicas causadas pelos Influenza A e B, e as pandemias causadas pelo Influenza A⁴. No último século foram quatro pandemias de doença pelo Influenza: a de 1918, a de 1957, em 1968 e a última em 2009 pelo Influenza A H1N1^{4,5}. A vacinação é a medida mais efetiva para prevenção e controle da infecção por Influenza⁴.

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais nos dias em relação ao início dos sintomas.

Exames laboratoriais	D3	D4	D5	D6	D16
CPK (U/L)	64.617	26.764	12.960	5.196	133
ALT (U/L)	-	375	297	253	101
AST (U/L)	-	1035	697	406	50
Fosfatase alcalina (U/L)	-	85	80	-	93
Gama glutamil Transferase (U/L)	-	27	26	-	39
Bilirrubinas totais (mg/dL)	-	0,40	-	-	0,40
Hemoglobina (g/dL)	-	13,2	12,2	13,0	12,4
Hematócrito (%)	-	39,2	36,4	39,6	35,7
Leucócitos totais (mil/mm ³)	-	4800	4100	4000	5400
Neutrófilos (mil/mm ³)	-	3200	2400	2000	2900
Linfócitos (mil/mm ³)	-	1200	1200	1400	1800
Plaquetas (mil/mm ³)	-	248.000	220.000	263.000	364.000
Creatinina (mg/dL)	-	0,90	0,70	0,70	0,80
Ureia (mg/dL)	-	32	20	28	33
Sódio (mmol/L)	-	141	137	137	142
Potássio (mmol/L)	-	4,1	4,2	4,9	4,7
Proteína C-reativa (mg/L)	-	7,60	-	14	-

Abreviações e valores de referência do laboratório: CPK (creatinofosfoquinase): 55-170U/L; ALT (alanina aminotransferase): <50U/L; AST (aspartato aminotransferase): <59U/L; Hemoglobina: 13,5-17,5g/dL; Hematócrito: 40-52%; Leucócitos totais: 4,0-11,0 mil/mm³; Neutrófilos: 2,50 - 7,50 mil/mm³; Linfócitos: 1,50-3,50 mil/mm³; Plaquetas: 150-450 mil/mm³; Proteína C-reativa: <5mg/L; Creatinina: 0,66-1,25mg/dL; Ureia: 19-43mg/dL; Sódio: 137-145mmol/L; Potássio: 3,5-5,1mmol/L; Bilirrubinas totais: 0,2-1,3mg/dL; Fosfatase alcalina: 38-126U/L; Gama Glutamil Transferase: 15-73U/L.

O caso relatado ocorreu na cidade de São Paulo, no mês de setembro. No Brasil, a sazonalidade da doença é menos evidente que em países de clima temperado⁶: ocorrem casos da doença durante todo o ano, embora haja uma tendência a favor de um maior número de casos nos meses de outono e inverno⁷. Desde 1999, o programa público brasileiro de imunizações incorporou a vacinação anual de Influenza para populações sob maior risco de exposição para a doença⁷. O paciente em questão não fazia parte desta população alvo, de tal forma que não se recordava da última vez que havia se vacinado por causa de uma campanha eventual, mas certamente não no ano vigente.

A infecção pelo Influenza determina doença respiratória aguda com espectro de gravidade variável, incluindo desde casos leves e restritos ao trato respiratório superior, até doença grave com pneumonia extensa, pneumonia bacteriana secundária, exacerbação de eventual doença respiratória de base e complicações não pulmonares⁵. Dentre as complicações não pulmonares, destacam-se a miocardite, pericardite, encefalite, meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré, miosite e rabdomiólise^{2,4}.

A tríade clínica da rabdomiólise é composta por mialgia, fraqueza muscular e pigmentúria¹. Laboratorialmente, a CPK é o marcador ouro

de rabdomiólise. Não há um valor de corte bem estabelecido, porém é costume considerá-lo como 5 (cinco) vezes o limite superior da normalidade, sendo que concentrações maiores que 5.000U/L são relacionadas à lesão renal¹. A AST pode estar elevada e deve levar à suspeição de rabdomiólise sempre que encontrada em associação a sintomas musculares¹. No nosso caso, o paciente buscou atendimento já com a tríade de sintomas tais como os classicamente descritos, acrescidos de febre. A CPK foi quantificada em 64.617U/L no terceiro dia de sintomas e a AST elevada em 1.035U/L chamou a atenção da equipe médica no quarto dia.-

Excluídas causas traumáticas, a rabdomiólise pode ser desencadeada por medicamentos, álcool, drogas de abuso, distúrbios metabólicos e de eletrólitos, isquemia muscular, convulsões, síndromes genéticas e infecções¹. A anamnese dirigida permitiu descartar o uso de medicamentos, drogas de abuso e anabolizantes, assim como foi afastada história de trauma ou exercício físico extenuante nos dias que precederam os sintomas. Excluídas outras causas e considerando o quadro clínico e laboratorial de rabdomiólise acrescido de febre e sintomas gripais (tosse, coriza e espirros), a etiologia infecciosa tornou-se a principal hipótese.

Infecções bacterianas, fúngicas e virais podem desencadear rabdomiólise^{1,2}. Os mecanismos propostos envolvem doença muscular localizada, hipóxia tecidual secundária à sepse e desidratação, liberação de toxinas, reação imunológica por liberação de citocinas, febre, tremores e invasão direta do patógeno no tecido muscular^{1,2}. No caso do Influenza, a hemaglutinina e neuraminidase são glicoproteínas expressas na superfície do envelope viral e são a base das propriedades antigênicas e do mecanismo fisiopatológico desta infecção⁴: a hemaglutinina utiliza o ácido siálico presente na célula suscetível do hospedeiro como receptor para fixação, aderência e fusão do envelope viral com a membrana celular⁴. Sendo assim, o tropismo viral pelos tecidos do hospedeiro é em parte determinado pela especificidade das glicoproteínas da superfície viral pelo ácido siálico, o qual atua como receptor na célula⁸. Em um estudo com a variante Influenza A H1N1 e células musculares, observou-se a presença de ácidos siálicos relacionados à invasão viral em miotúbulos e mioblastos humanos, fazendo com que estas células sejam altamente suscetíveis à infecção pelo Influenza⁹. Quando infectadas *in vitro* pelo Influenza, houve replicação viral intracelular, levando à lise da célula e liberação de virions no tecido⁹. A depender da extensão do dano e da dissolução do tecido músculo esquelético, pode ocorrer rabdomiólise^{1,10}, o que reforça a hipótese de que o mecanismo pelo qual o Influenza causa a rabdomiólise seja a invasão direta das células pelo vírus⁹.

Grande parte das evidências em relação à rabdomiólise nas infecções por Influenza provém de estudos e observações feitas a partir de 2009, em função da pandemia pelo Influenza A H1N1. Apesar de não termos encontrado uma incidência estimada, uma série de 18 casos mostrou que 62% dos pacientes avaliados apresentavam CPK acima de 240UI/L, sendo cinco deles com CPK maior que 1000UI/L¹¹. Ainda no contexto pandêmico, um estudo observacional com 505 pacientes admitidos em UTI com síndrome respiratória aguda grave e H1N1 sugeriu a CPK como biomarcador de infecção grave¹². Níveis mais elevados de CPK no momento da admissão em UTI foram associados com injúria renal aguda, necessidade de diálise, ventilação mecânica e maior tempo de internação em UTI¹². Nesse estudo, 23% dos pacientes apresentaram CPK>500UI/L na admissão¹². Alguns autores consideram que em pacientes hospitalizados por Influenza é prudente a dosagem de CPK para detectar rabdomiólise precocemente e iniciar medidas para evitar a injúria renal aguda¹³. Assim como foi feito no nosso caso, a

hidratação vigorosa é a principal medida para evitar essa complicação¹.

Apesar de inicialmente não se ter relacionado o aumento da CPK ao swab positivo para Influenza no caso relatado, a literatura aponta esta infecção específica como a etiologia viral mais frequente da rabdomiólise^{3,10}. Uma revisão de 42 casos de rabdomiólise viral teve o Influenza como etiologia em 33% dos casos, seguido pelo Coxsackie vírus com 16% dos casos¹⁰. Nessa mesma revisão, oito dos 14 pacientes com rabdomiólise por Influenza apresentaram lesão renal aguda¹⁰. Há outro estudo que analisou uma série de casos de rabdomiólise de etiologia bacteriana e viral quanto ao agente etiológico e a correspondente evolução clínica³: o Influenza foi o vírus mais associado, correspondendo a 42% dos 59 casos, seguido pelo Coxsackie vírus e o HIV, cada um com 13% do total de casos³. Dos 25 casos de Influenza reportados, 11 (44%) apresentaram insuficiência renal aguda e três (12%) foram a óbito³. No nosso caso, apesar dos altos níveis de CPK e pigmentúria às custas de mioglobina, o paciente não desenvolveu lesão renal.-

Na literatura, há relatos de uso de terapia antiviral específica com oseltamivir em pacientes que apresentaram rabdomiólise por Influenza^{2,13-15}. Não há recomendações específicas em relação ao seu uso na rabdomiólise viral, porém o medicamento está indicado para pacientes hospitalizados e pode trazer benefícios ao reduzir a proliferação viral e, conseqüentemente, o tempo de doença¹⁶. Neste contexto, haveria indicação de antiviral no momento da internação hospitalar no caso aqui relatado. Todavia, a ausência de comorbidades, o atraso na correlação entre os sintomas e a etiologia viral e, sobretudo, a boa evolução clínica a partir da admissão foram motivos pelos quais a medicação não foi prescrita.

CONCLUSÃO

É bem provável que a identificação precoce da rabdomiólise e a hidratação vigorosa tenham sido cruciais para o desfecho clínico favorável e a prevenção de injúria renal aguda descritos nesse Relato. Sendo assim, destacamos a importância de reconhecer a rabdomiólise como uma condição potencialmente ameaçadora à vida e que ela pode surgir como complicação de infecções virais, especialmente o Influenza. Identificar seu potencial acometimento sistêmico (para além das complicações respiratórias bem conhecidas) e suas manifestações atípicas é relevante, ainda mais se considerarmos o grande número de pessoas infectadas por este vírus todos os anos.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J.* 2015;15(1):58-69. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365849/>
2. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. *N Am J Med Sci.* 2015;7(3):122-4. DOI: <https://doi.org/10.4103/1947-2714.153926>
3. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis.* 1996;22(4):642-9. DOI: 10.1093/clinids/22.4.642
4. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017;390(10095):697-708. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0
5. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):3. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y
6. Almeida ARM. Dinâmica sazonal da influenza no Brasil: a importância da latitude e do clima [Tese na Internet]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP)/Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ); 2018; [acesso em 2023 Out 10]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/34080/ve_Alexandra_Ribeiro_ENSP_2018?sequence=2&isAllowed=y
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde e Ambiente. Informe Técnico Operacional: Vacinação contra a Influenza [Internet]. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023; [acesso em 2024 Jan 31]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cale8ndario-nacional-de-vacinacao/arquivos/informe-tecnico-operacional-de-vacinacao-contra-a-influenza-2023>
8. Nicholls JM, Chan RW, Russell RJ, Air GM, Peiris JS. Evolving complexities of influenza virus and its receptors. *Trends Microbiol.* 2008;16(4):149-57. DOI: 10.1016/j.tim.2008.01.008
9. Desdouits M, Munier S, Prevost MC, Jeannin P, Butler-Browne G, Ozden S, et al. Productive infection of human skeletal muscle cells by pandemic and seasonal influenza A(H1N1) viruses. *PLoS One.* 2013;8(11):e79628. DOI: 10.1371/journal.pone.0079628
10. Tanaka T, Takada T, Takagi D, Takeyama N, Kitazawa Y. Acute renal failure due to rhabdomyolysis associated with echovirus 9 infection: a case report and review of literature. *Jpn J Med.* 1989;28(2):237-42. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.28.237
11. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361(7):680-9. DOI: 10.1056/NEJMoa0904252
12. Borgatta B, Pérez M, Rello J, Vidaur L, Lorente L, Socías L, et al. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2012;38(7):1152-61. DOI: 10.1007/s00134-012-2565-5
13. Runnstrom M, Ebied AM, Khoury AP, Reddy R. Influenza-induced rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1):e226610. DOI: 10.1136/bcr-2018-226610
14. Sato E, Nakamura T, Koide H. Rhabdomyolysis induced by influenza A infection: case report and review of literature. *Ther Apher Dial.* 2011;15(2):208-9. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00900.x
15. Lai CC, Wang CY, Lin HI. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1). *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):615. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.01.002
16. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):895-902. DOI: 10.1093/cid/ciy874