

Caso clínico

Mioglobulinuria. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Hugo Mendieta Zerón,* Patricio Villalta Morales,** María Edith Salgado Alday***

Resumen

Comunicamos el caso de un paciente masculino de 18 años de edad, quien posteriormente a su infección por el virus de la hepatitis A, resultó con insuficiencia renal aguda. Se le practicó una biopsia renal que indicó la existencia de mioglobina.

Palabras clave: hepatitis A, mioglobulinuria, insuficiencia renal aguda.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 18 años de edad, proveniente de Acapulco, Guerrero, que de los cuatro a los 10 años de edad vivió en California, Estados Unidos y, posteriormente en Chilpancingo. Cuenta con casa propia, sin agua potable y con control de excretas en fosa séptica. Su alimentación es regular en cantidad y calidad; su higiene es inadecuada, pues en ocasiones no se lava las manos después de ir al baño.

Refirió antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2. Negó tabaquismo y alcoholismo. A los cuatro años de edad se le diagnosticó asma, que ha sido tratada con salbutamol. La última crisis ocurrió en noviembre del 2002 y no tuvo complicaciones.

El 23 de noviembre del 2002 sintió debilidad muscular generalizada y dolor muscular tipo contractura, de intensidad 8 de 10, principalmente en las extremidades superiores e inferiores que le impedían deambular de manera adecuada, y aumentaba con la actividad física y disminuía con el repo-

Abstract

We present the case of an 18-year-old male, who after an infection with hepatitis A developed acute renal failure. He was submitted to renal biopsy and the report of the immunohistochemical study was positive to myoglobine.

Key words: hepatitis A, myoglobulinuria, acute renal failure.

so. Tenía también dolor en el mesogastrio de tipo urente, sin poder evacuar, por lo que se le realizó un enema casero que no produjo mejoría. Al día siguiente continuaba el dolor abdominal, con náuseas y vómito posprandiales, y disminuyó el consumo de alimentos. Su orina se redujo en cantidad y comenzó la fiebre, que no fue cuantificada. Al no poderse mover, lo llevaron a la Clínica de Chilpancingo, donde permaneció hospitalizado durante dos días; a su egreso le recetaron penicilina 800,000 U cada 24 horas durante cinco días, pero no mostró mejoría. Los días 25, 26 y 27 persistió su intolerancia a la vía oral, con vómitos posprandiales color negruzco y volúmenes urinarios disminuidos; reingresó nuevamente el 28 de noviembre a la Clínica de Chilpancingo, donde se agregó a la exploración: ictericia, coluria, pero se descartó la acolia. El mismo 28 de noviembre, al no orinar y mostrar elevación de azoados, se decidió colocar el catéter de Tenckhoff al día siguiente, por lo que se inició la diálisis peritoneal. Al persistir su mal estado general, se transfirió al Hospital Regional de Acapulco, donde permaneció del 1 al 8 de diciembre y ante la ausencia de mejoría, se decidió su transferencia al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Durante su hospitalización continuó con la diálisis peritoneal. Los datos de laboratorio más notables fueron la hipercalcemia, la hiperfosfatemia, la hiperuricemia, la azoemia, la linfopenia, la elevación de creatín kinasa (CK) y la anemia.

Con el manejo dialítico mejoró en azoados, y con pamidronato y aluminio disminuyeron el calcio y el fósforo.

* Residente de cuarto año de medicina interna.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

*** Médico adscrito al servicio de Patología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Hugo Mendieta Zerón. Felipe Villanueva sur 1209, col. Rancho Dolores, CP 50170, Toluca, México. Tel.: 01-722-2176605. E-mail: mezh_74@yahoo.com
Recibido: julio, 2003. Aceptado: agosto, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Relación de estudios de gabinete

- Ecocardiograma: insuficiencia mitral y tricuspídea leves.
- Endoscopia: hernia hiatal por deslizamiento.
- Gamagrama hepatoesplénico: insuficiencia hepatocelular leve sin evidencia de zonas ocupadoras de espacio.
- Gamagrama renal: compatible con insuficiencia renal bilateral.
- Estudios para enfermedad de la colágena: negativos.
- Elisa para virus de inmunodeficiencia humana: negativo.
- Pruebas negativas para histoplasma, coccidioses y tuberculosis.
- Prueba positiva en dos ocasiones para infección aguda por hepatitis A.
- Biopsia renal: compatible con daño tubular secundario a mioglobinuria (figura 1).
- Tinción de inmunohistoquímica positiva para mioglobina (figura 2).



Figura 1. Microfotografía de la biopsia renal, tinción con hematoxilina-eosina. Ampliación 100X.

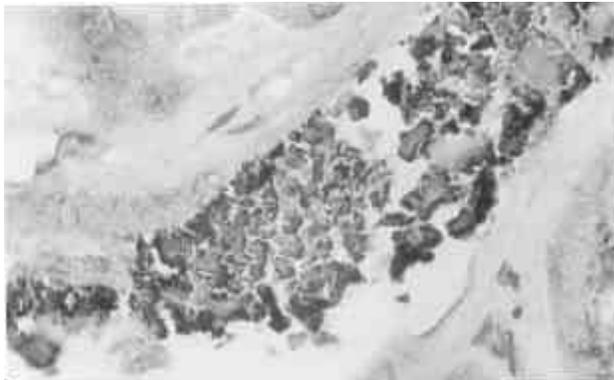


Figura 2. Microfotografía de inmunohistoquímica positiva para mioglobina. Ampliación 100X.

Revisión

La mioglobina es la proteína del grupo hem más abundante en el sarcoplasma del músculo esquelético y cardíaco; tiene un peso molecular de 17,500 daltons. Por lo general, está en la orina en pequeñas cantidades (típicamente menos de 5 ng/mL) que no son distinguibles por visualización, pero que pueden detectarse por análisis sensibles. En el lenguaje común, el término mioglobinuria se refiere a un exceso de mioglobina en la orina que le da una coloración oscura y que se relaciona con una lesión muscular severa y datos clínicos de debilidad, mialgias y edema. La mioglobinuria tiene muchas causas y actualmente se estima que provoca 5 a 25% de los casos de insuficiencia renal.^{1,2}

Los pacientes con mioglobinuria típicamente sienten debilidad, diaforesis y mialgias y pigmenturia.¹

Los datos anormales de laboratorio incluyen: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipo o hipercalcemia e hiperuricemia, y otros índices de insuficiencia renal.

Reportes recientes han referido anomalías radiográficas en los pacientes afectados. Los gamagramas han demostrado una captación defectuosa de tecnecio-99 y de galio-67 en los músculos afectados.^{3,4}

No hay hallazgos histológicos característicos que definan a la mioglobinuria, y la biopsia muscular demuestra mionecrosis no específica. Aunque las concentraciones de CK están elevadas, la mioglobinuria no puede ser definida por esta enzima.¹

El diagnóstico específico de laboratorio depende de la medición de mioglobina en la orina. La mioglobina circulante se une a la haptoglobina y a la globulina alfa 2. Cuando se satura la haptoglobina y el nivel sérico de mioglobina excede 0.5 a 1.5 mg/dL, es filtrada por el riñón.⁵

La pigmenturia puede relacionarse con otras enfermedades que deben separarse de la mioglobinuria. La porfiria aguda intermitente tiene una manifestación clínica diferente y se detecta por fobilinógeno en la orina. La excreción de drogas puede vincularse con pigmenturia, pero la orina no contiene el grupo hem.

La hemoglobina y la mioglobina comparten el grupo hem, por lo que ambas dan una respuesta positiva para el test de hem. La hemoglobinuria resulta de hematuria o hemólisis, pero en el caso de la mioglobinuria, los eritrocitos están ausentes y las concentraciones de CK están incrementadas.

Para medir la mioglobina se han usado técnicas basadas en espectrofotometría, electroforesis y cromatografía líquida.^{6,7} Tal vez los métodos inmunohistoquímicos representan el

acercamiento más sensible. Los anticuerpos contra mioglobina purificada no tienen reacción cruzada con la hemoglobina y permiten la cuantificación de las cifras de de mioglobina en el suero y la orina. Los estudios con radioinmunoensayo, inmunoensayos enzimáticos y análisis en inmunolátex pueden detectar mioglobina en nanogramos y son suficientemente sensibles para medir la mioglobina en pequeñas cantidades en la orina normal.^{8,9}

Las concentraciones séricas normales son de 3-80 ng/mL y las cifras urinarias normales son de 3-20 ng/mL, medidas por radioinmunoensayo. En la mioglobinuria las concentraciones séricas pueden alcanzar de 200 a 5,000 ng/mL.⁶

La mioglobinuria es un síndrome clínico producido por múltiples causas que tienen como vía final común la rotura de la membrana y destrucción de la fibra muscular, con la subsecuente liberación de componentes intracelulares, incluyendo mioglobina en el flujo sanguíneo. Cualquier condición que acelere la utilización o interfiera con la disponibilidad de oxígeno o el sustrato energético a las células, resulta en mioglobinuria.

Origen

A continuación se enlistan las causas más comunes que pueden explicar el origen de la mioglobinuria.

Alteraciones enzimáticas

Estas enfermedades generalmente se demuestran con la biopsia muscular, estudios enzimáticos y análisis de genética molecular.^{10,11} Las deficiencias de aconitasa y succinato deshidrogenasa se han vinculado con la intolerancia al ejercicio y a la mioglobinuria.¹²

La deficiencia de la coenzima Q10 se ha visto asociada a la intolerancia al ejercicio, a la mioglobinuria y a una debilidad progresiva.¹³ La carencia de la citocromo c-oxidasa se ha comprobado en pacientes con mioglobinuria recurrente;^{10,11} los estudios de genética molecular de estos individuos han demostrado múltiples deleciones mitocondriales.¹⁴

Miopatías

Entre las miopatías metabólicas misceláneas, se han descrito defectos de la vía de las pentosas fosfato¹⁵ y en el ciclo de las purinas.¹⁶ En realidad existe un gran número de alteraciones que explicaremos brevemente:

Alteraciones del metabolismo energético muscular

Las anomalías en la utilización de las fuentes principales de energía del músculo (ácidos grasos y glucosa) pueden asociarse con distintas manifestaciones clínicas. Estas variaciones van de un síndrome agudo doloroso con rhabdomiólisis y mioglobinuria, a una debilidad muscular crónica que simula distrofia muscular.

Defectos glucolíticos y de almacenamiento de glucógeno

Pueden dividirse en los que causan intolerancia al ejercicio, particularmente dolor muscular intermitente y mioglobinuria, y aquéllos en los que hay debilidad muscular fija.

Alteraciones del almacenamiento de glucógeno

Hay tres formas clínicas de deficiencia de maltasa ácida (glucogenosis tipo II), todas las cuales tienen un patrón autosómico recesivo. El gen para la maltasa ácida se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17. En la variedad juvenil tiene participación en los músculos respiratorios.

En todas las formas de deficiencia de la maltasa ácida, las concentraciones de CK están elevadas dos a 10 veces de lo normal. La electromiografía demuestra un patrón miopático. La biopsia muscular indica vacuolas de glucógeno y enzima lisosómica fosfatasa ácida.

No existe un tratamiento específico para este padecimiento, y de manera general se recomienda seguir una dieta hiperproteica. La sustitución génica no ha sido efectiva.

En la glucogenosis tipo III hay debilidad muscular lentamente progresiva acompañada en casos raros de mioglobinuria.

Alteraciones de la glucólisis que causan intolerancia al ejercicio

Hay cinco trastornos relacionados con la mioglobinuria recurrente: deficiencia de miofosforilasa (glucogenosis tipo V), deficiencia de fosfofructoquinasa (glucogenosis tipo VII), deficiencia de fosfoglicerato quinasa (glucogenosis tipo IX), deficiencia de fosfoglicerato mutasa (glucogenosis tipo X) y deficiencia de lactato deshidrogenasa (glucogenosis tipo XI).

Las manifestaciones clínicas de estas cinco condiciones generalmente comienzan en la adolescencia. Esto suele estar precedido por actividad física intensa o después de levantar objetos. Se manifiesta la mioglobinuria. Hay insuficiencia renal aguda con pigmenturia. Puede haber distintos grados de

anemia hemolítica con la deficiencia de fosfofructoquinasa y de fosfoglicerato quinasa.

En estas cinco deficiencias, las concentraciones de CK fluctúan y pueden estar elevadas, incluso en los periodos libres de síntomas. Cuando se manifiesta la mioglobinuria de forma aguda, las cifras de CK pueden ser incluso hasta 200 veces más altas de lo normal.

Existe un test de evolución con ejercicios del brazo y medición de lactato, lactato deshidrogenasa y piruvato, pero el diagnóstico se obtiene con biopsia muscular.

Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa: esta alteración es la causa más común de mioglobinuria recurrente reconocible, incluso más que los defectos de glucógeno.

Este trastorno ocurre generalmente en la adolescencia. Hay dolor muscular y mioglobinuria después de un periodo de actividad física. El ayuno predispone a la aparición de los síntomas.

Las concentraciones de CK y la electromiografía permanecen normales durante los ataques. El lactato se incrementa de manera habitual con la prueba de ejercicio del brazo.

El diagnóstico confirmatorio se hace con medición directa de la carnitina palmitoiltransferasa.

No se ha demostrado ningún tratamiento eficaz.

Deficiencia de mioadenilato deaminasa: ha habido pocos reportes que relacionan esta deficiencia con mioglobinuria y debilidad muscular.

Algunas miopatías no metabólicas, tales como distrofinopatías e hipertermia maligna en las que no existe un defecto bioquímico bien establecido, pueden producir mioglobinuria.

Causas adquiridas de mioglobinuria

Se puede caer en un estado hipermetabólico cuando se realiza actividad física excesiva, principalmente aquellos que no entrenan y que practican ejercicio en climas calientes.¹⁷ En caso de exposición a temperaturas extremas, ya sea calor o frío bajo cero.

La mioglobinuria también se manifiesta en condiciones como el estado epiléptico,¹⁸ mioclonía,¹⁹ distonía,²⁰ corea,²¹ tétanos²² y manía.²³

Las alteraciones electrolíticas como la hipokalemia,²⁴ la hipernatremia⁶ y la hipomagnesemia crónica²⁵ también pueden relacionarse con mioglobinuria.

El traumatismo físico directo, como en los choques, el síndrome compartamental, las descargas eléctricas y las quemaduras, también ocasionan mioglobinuria.²⁶

Algunos medicamentos que pueden originar mioglobinuria son las estatinas, los bezafibratos, los anticomiciales; antibióticos como el trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX); drogas como el alcohol, la cocaína, las anfetaminas, así como venenos biológicos como el de la víbora; o sustancias tóxicas, como los vapores de gasolina.

De igual forma, distintas infecciones pueden ocasionar mioglobinuria, tales como virus (influenza A y B, grupo de los herpes virus, Epstein-Barr, enterovirus, sarampión), bacterias (*Legionella*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Francisella tularensis*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Coxiella*, *Shigella*, *Escherichia coli*), y parásitos como *Plasmodium*.²⁷⁻³⁰ Hay casos raros reportados con polimiositis y dermatomiositis.³¹

Otras causas

La mioglobinuria se podría manifestar, incluso, en casos de ataxia de origen mitocondrial que se relaciona con oftalmoplegia, miopatía, cardiomiopatía, neuropatía, retinopatía, atrofia óptica, disminución auditiva, diabetes, acidosis tubular renal y alteraciones gastrointestinales.³²

Complicaciones

En el ataque agudo de mioglobinuria se aprecia mionecrosis. La complicación más seria es la insuficiencia renal aguda, que se llega a observar en 16.5% de los casos.³³ Se acompaña de oliguria, anuria y necrosis tubular proximal. La mioglobina induce la liberación de otros factores vasoconstrictores, como: citocinas, endotelinas y factor activador de las plaquetas. Las proteínas del grupo hem también captan al óxido nítrico, el cual es vasodilatador. En pacientes que sufren un episodio de insuficiencia renal aguda mioglobinúrica, la insuficiencia renal permanente es poco común.³⁴

Tratamiento

La insuficiencia renal mioglobinúrica puede poner en peligro la vida, por lo que su atención oportuna es primordial.

El tratamiento profiláctico para prevenir la necrosis tubular aguda incluye corregir la hipovolemia de la isquemia renal, facilitar la depuración de las proteínas del grupo hem y algunas maniobras citoprotectoras para reducir el daño renal.⁵ Para prevenir el choque e isquemia renal, se administran líquidos intravenosos, usualmente en combinación con manitol y bicarbonato de sodio.³⁵

Si persiste la insuficiencia renal, será necesario hacer una hemodiálisis, ya que la diálisis peritoneal no depura la mioglobina.²

Comentario

En el caso de nuestro paciente, el episodio previo que se pudo confirmar antes del cuadro de mioglobinuria fue la infección aguda de hepatitis A, todos los demás estudios de extensión resultaron negativos para explicar la insuficiencia renal aguda. Ya se ha reportado en la literatura dicha relación,³⁶ aunque su frecuencia es muy baja.

REFERENCIAS

- Tein I, Dimauro S, Rowland LP. Myoglobinuria. In: Rowland LP, Dimauro S (eds): *Handbook of Clinical Neurology: Myopathies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992;p:553.
- Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure [editorial]. *Kidney Int* 1996;49:314.
- Kao PF, Tzen KY, Chen JY, *et al*. Rectus abdominis rhabdomyolysis after sit ups: Unexpected detection by bone scan. *Br J Sports Med* 1998;32:253.
- Provan I, Murray C, Mansberg VJ, *et al*. Intense muscle uptake of Tc-99m MDP and Ga-67 citrate in massive rhabdomyolysis. *Clin Nucl Med* 1997;22:463.
- Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: A review. *J Am Coll Surg* 1998;186:693.
- Penn AS. Myoglobinuria. In: Engel A, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*. New York: McGraw-Hill, 1994;p:1679.
- Powell SC, Freilander ER, Shihabi ZK. Myoglobin determination by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1984;317:87.
- Cloonan MJ, Bishop GA, Wilton-Smith PD, *et al*. An enzyme-immunoassay for myoglobin in normal serum and urine. Method, development, normal values and application to acute myocardial infarction. *Pathology* 1979;11:689.
- Loun B, Astles R, Copeland KR, *et al*. Adaptation of a quantitative immunoassay for urine myoglobin. Predictor in detecting renal dysfunction. *Am J Clin Pathol* 1996;105:479.
- Chinnery PF, Johnson MA, Taylor RW, *et al*. A novel mitochondrial tRNA phenylalanine mutation presenting with acute rhabdomyolysis. *Ann Neurol* 1997;41:408.
- Keightley JA, Hoffbuhr KC, Burton MD, *et al*. A microdeletion in cytochrome C oxidase (COX) subunit III associated with COX deficiency and recurrent myoglobinuria. *Nat Genet* 1996;12:410.
- Haller RG, Henriksson KG, Jorfeldt L, *et al*. Deficiency of skeletal muscle succinate dehydrogenase and aconitase. Pathophysiology of exercise in a novel human muscle oxidative defect. *J Clin Invest* 1991;88:1197.
- Ogasahara S, Engel AG, Frens D, *et al*. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2379.
- Melberg A, Holme E, Oldfors A, *et al*. Rhabdomyolysis in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. *Neurology* 1998;50:299.
- Bresolin N, Bet L, Moggio M, *et al*. Muscle glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Neurol* 1989;236:193.
- Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL. Myoadenylate deaminase deficiency: A new disease of muscle. *Science* 1978;200:545.
- Demos MA, Gitlin EL. Acute exertional rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1974;133:233.
- Diamond I, Aquino TI. Myoglobinuria following unilateral status epilepticus and ipsilateral rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1965;272:834.
- Langston JW, Ricci DR, Portlock C. Nonhypoxic hazards of prolonged myoclonus. *Neurology* 1977;27:542.
- Jancovic J, Penn AS. Severe dystonia and myoglobinuria. *Neurology* 1982;32:1195.
- Jankovic J. Myoglobinuric renal failure in Huntington's chorea. *Neurology* 1986;36:138.
- Richter RW, Anderson MD, Kagen LS, *et al*. Myoglobinuria in tetanus. *Clin Res* 1970;18:445.
- Manchip SM, Hurel SJ. Rhabdomyolysis due to mania [letter]. *Br J Psychiatry* 1995;167:118.
- Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972;51:1750.
- Singhal PC, Kumar A, Desroches L, *et al*. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992;92:458.
- Kitka MJ, Meyer JP, Bishara RA, *et al*. Crush syndrome due to limb compression. *Arch Surg* 1987;122:1078.
- Gamboa ET, Eastwood AB, Hayes AP, *et al*. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 1979;29:1323.
- Friedman BI, Libby R. Epstein-Barr virus associated with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Pediatr* 1986;25:228.
- Bardelas JA, Winklestein JA, Seto DSY, *et al*. Fatal ECHO 24 infection in a patient with hypogammaglobulinemia: Relationship to dermatomyositis-like syndrome. *J Pediatr* 1977;90:396.
- Byrd RP Jr, Roy TM. Rhabdomyolysis and bacterial pneumonia. *Respir Med* 1998;92:359.
- Kagen LJ. Myoglobinemia and myoglobinuria in patients with myositis. *Arthritis Rheum* 1971;14:457.
- Rosa AL, Ashizawa T. Genetic ataxia. *Neurologic Clinics* 2002;20(3):
- Ward MH. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148:1553.
- David WS. Myoglobinuria. *Neurologic Clinics* 2000;18(1):215.
- Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990;322:825.
- Aggarwal SP, Khurana S, Sabharwal BD. Hepatitis A associated with myoglobinuria. *Indian J Gastroenterol* 1996; 15(3):107.