

รายงานผู้ป่วย

Rhabdomyolysis with Myoglobinuria in Dengue Fever :

A Case Report and Review Literature

วิเชียร มงคลศรีตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ : ผู้ป่วยชายไทยอายุ 46 ปี ไม่มีอาชีพ บ้านอยู่กรุงเทพฯ มาพบแพทย์ด้วยปัญหาไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเมื่อยตามเนื้อตัวมา 1 สัปดาห์ เริ่มมีปัสสาวะเป็นสีเข้ม (สีน้ำตาล) มาประมาณ 4 วัน ตรวจร่างกายพบมี ตาเหลือง ร่วมกับท้องอืด การตรวจปัสสาวะพบสีเข้ม (สีน้ำตาล) specific gravity 1.018, blood-negative, RBC-negative, WBC 1-2 /HPF ตรวจ myoglobin จากปัสสาวะให้ผลบวก ตรวจเลือดพบมี เกร็ดเลือดต่ำลง ร่วมกับมี เลือดขึ้น การตรวจการทำงานของตับพบ total bilirubin 1.7 mg/dL SGOT 1,625 u/L, SGPT 567 u/L, alkaline phosphatase 121 u/L ค่าของ BUN 29 mg/dL, Creatinine 2.1 g/dL จากอัลตราซาวด์พบมีตับโต การตรวจทางกล้ามเนื้อพบ LDH 13,144 u/L, CPK 1,529 u/L การตรวจทาง serology พบ leptospira antibody-negative, Dengue IgM antibody-positive หลังจากให้การรักษาแบบประคับประคอง อาการไข้ลดลง ตับอักเสบลดลง ปัสสาวะเริ่มใสเป็นปกติ ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน **สรุป:** ได้รายงานผู้ป่วยไข้เลือดออกซึ่งมีภาวะ rhabdomyolysis ร่วมกับ myoglobinuria ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่บ่อยหรืออาจจะ วินิจฉัยน้อยกว่าเป็นจริง

Key Words : ● Rhabdomyolysis ● Myoglobinuria ● Dengue fever

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549;16:221-6.

Rhabdomyolysis เป็นภาวะที่พบได้น้อยในเวชปฏิบัติทั่วไป สาเหตุอาจแบ่งออกเป็น 4 ประเภท คือ 1) Trauma ร่วมกับ compression 2) Nontraumatic exertional rhabdomyolysis 3) Nonexertional และ nontraumatic rhabdomyolysis 4) สาเหตุอื่นๆ สำหรับในผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถหาสาเหตุของภาวะ rhabdomyolysis ได้ เชื่อว่าอาจเกิดจากการขาดเอนไซม์

(unrecognized enzyme deficiency) ความผิดปกติระดับ ultrastructure ของกล้ามเนื้อหรือการติดเชื้อไวรัส สำหรับ nontraumatic exertional rhabdomyolysis เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในการเกิด severe rhabdomyolysis โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยง คือ ในผู้ที่ออกกำลังกายหนักโดยไม่ได้รับการฝึกฝนเป็นประจำ หรือฝึกฝนในหน้าร้อนชื้น หรือกลไกการสูญเสียความร้อนทางเหงื่อผิดปกติ (เช่น รับประทานในกลุ่ม anticholinergics) สำหรับสาเหตุที่เกิดจาก Nonexertional และ nontraumatic rhabdomyolysis ได้แก่ ยา-สารพิษ ภาวะการติดเชื้อ ภาวะ electrolyte imbalance

ได้รับต้นฉบับ 16 กันยายน 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 17 มีนาคม 2549
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ รศ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล
หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ การอักเสบของกล้ามเนื้อ และสาเหตุอื่นๆ รายงานนี้จะรายงานผู้ป่วยชายหนึ่งรายที่มีการติดเชื้อไข้เลือดออก และมาด้วยrhabdomyolysis

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 46 ปี เป็นชาวมกรุงเทพฯ ไม่มีอาชีพ

อาการสำคัญ 1 สัปดาห์ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน และปวดเมื่อยตามตัว

4 วัน มีปัสสาวะสีเข้ม เป็นสีน้ำปลา

ประวัติอดีต แข็งแรงดีตลอด ไม่มีโรคประจำตัว

การตรวจร่างกาย

Fully conscious, febrile T.38.6 c BP 100/70 mmHg PR 90/min; HEENT : not pale, mild jaundice; Heart & Lung : normal; Abdomen : soft, distend with gas, not tender; Extremity : no edema; Skin : no bleeding

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Urine examination (รูปที่ 1) : dark urine, clear, Specific gravity 1.018, Blood/Acetone/Sugar/Protein negative, RBC negative, WBC 1-

2/HPF

CBC : Hct/Hb 42.2 vol%/13.9 g/dL, WBC 5,900 /mm³ PMN 53%, L 31%, M 4%, Eo 12%, Platelet 263,000 /mm³

หลังจากติดตามการรักษาได้ตรวจทางห้องปฏิบัติการในอีก 3 วันต่อมา

CBC (รูปที่ 2): Hct/Hb 47 vol%/16.4 g/dL, WBC 6,600 /mm³ PMN 50%, L 17%, M 6%, Atyp L 27%, Platelet 43,000 /mm³

Electrolyte : Na 130 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 91 mEq/L, CO₂ 28 mEq/L, BUN 29 mg/dL, Creatinine 2.1 mg/dL

Liver function test SGOT 1,625 u/L, SGPT 567 u/L, alkaline phosphatase 121 u/L, total bilirubin 1.7 mg/dL, direct bilirubin 0.1 mg/dL

Muscle enzyme : LDH 13,144 u/L (313-618), CPK 1,529 u/L (25-200)

Hepatitis profile : HBsAg - negative, HBC Ab -negative, anti HBc IgM-negative, HAV-Ab IgM-negative, HAV-Ab IgG- positive

Pancreatic enzymes : Lipase 843 u/L (23-



ปัสสาวะขณะมีอาการ

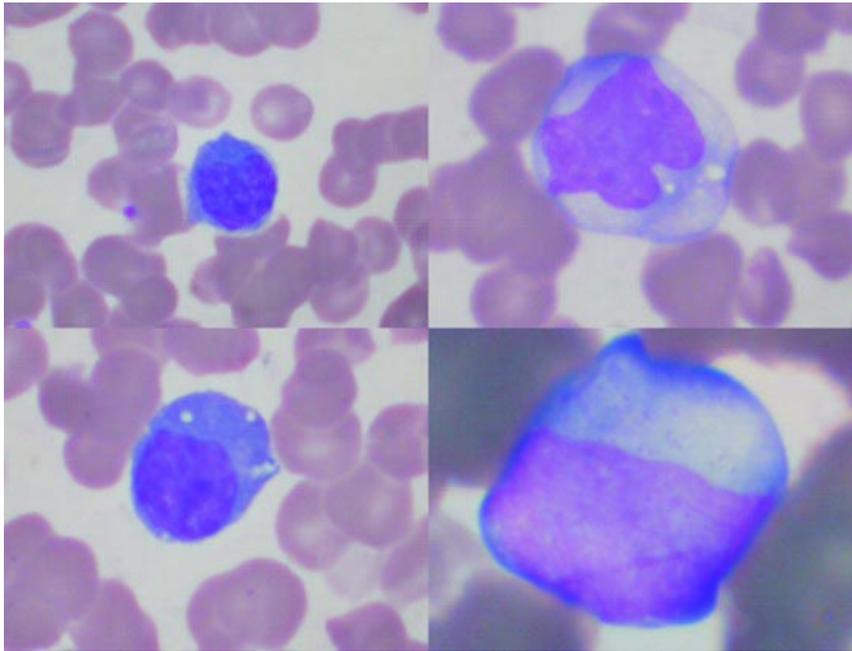
(8/8/2005)



ปัสสาวะเมื่อฟื้นตัวจากโรค

(10/8/2005)

รูปที่ 1 เป็นภาพปัสสาวะของผู้ป่วยขณะมีอาการ และหลังจากเริ่มฟื้นตัว



รูปที่ 2 เป็นภาพ atypical lymphocytes ที่พบใน peripheral blood smear

200), amylase 164 u/L (0-90)

Serology : leptospira antibody-negative, Dengue IgM antibody- positive

Urine myoglobulin : positive

Ultrasound abdomen : hepatomegaly

Chest X-ray : normal

วันรุ่งขึ้นผู้ป่วยอาการดีขึ้น ไข้ลง ปัสสาวะเริ่มจางลง เล็กน้อย ค่าทางห้องปฏิบัติการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น อีก 1 วันต่อมา

CBC : Hct 41.9 vol%, WBC 5,500/mm³, atypical Lymph 17%, Platelet 57,000/mm³

Liver function test : SGOT 984 u/L, SGPT 387 u/L, alkaline phosphatase 74 u/L

ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคอง และสามารถกลับบ้านได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ ในวันนี้ รุ่งขึ้น (Hct 36.5, Platelet 89,000/mm³)

วิจารณ์

Rhabdomyolysis ที่เกิดจากยาที่มีอุบัติการณ์สูงสุด

ที่ทำให้เกิด คือ HMG-CoA reductase พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ได้แก่ การให้ยาต่อไปนี้ร่วมด้วย คือ danazol, nicotinic acid, cyclosporine, itraconazole และ gemfibrosil พบว่าการให้ gemfibrosil ชนิดเดี่ยวก็ทำให้เกิด rhabdomyolysis ได้ สำหรับการติดเชื้อที่ทำให้เกิด rhabdomyolysis ได้ มีทั้งเชื้อแบคทีเรีย (bacterial pyomyositis ซึ่งมีอาการแสดงติดเชื้อเฉพาะที่ของกล้ามเนื้อร่วมกับ erythema, swelling, tenderness, fluctuation และ lymphangitis), ภาวะ septicemia (ไม่มีการติดเชื้อโดยตรงต่อกล้ามเนื้อ โดยกลไก toxin ร่วมกับไข้, ภาวะ rigors และภาวะขาดน้ำ), การติดเชื้อไวรัส ได้แก่ influenza A, B, Coxsackie virus, Epstein-Barr, Herpes simplex, parainfluenza, adenovirus, echovirus, HIV และ cytomegalovirus สำหรับภาวะ Electrolyte imbalance ได้แก่ ภาวะ hyponatremia, hypernatremia และ hyperosmolal states, hypokalemia และ total body potassium depletion, hypophosphatemia และ hypocalcemia มีผู้รายงานผู้ป่วยหญิงวัยกลางคนเกิดภาวะ hyponatre-

mia จาก thiazide ต่อมาเกิด muscle pain และ rhabdomyolysis เชื่อว่า hyponatremia ก่อให้เกิด hypoosmolality และเกิดภาวะ cell swelling ตามมา พบว่าระดับ CPK สูงขึ้นในเวลา 48-96 ชั่วโมงภายหลัง การเกิด hyponatremia

สำหรับความผิดปกติของต่อมไร้ท่อที่สำคัญ คือ hypothyroidism เชื่อว่าการขาด thyroid hormone ทำให้ขบวนการ glycogenolysis ผิดปกติ ส่งผลให้เกิดภาวะ post-exertional rhabdomyolysis อาจเกิดภาวะนี้ในโรค hyperthyroid, diabetes และ pheochromocytoma ส่วนการอักเสบของกล้ามเนื้อ (Inflammatory myopathy) ที่ทำให้เกิด rhabdomyolysis ได้แก่ dermatomyositis และ polymyositis

ยังมีสาเหตุอีกหลายอย่างที่ทำให้เกิด เช่น status asthmaticus (เชื่อว่าเป็นผลมาจาก muscular exertion, hypoxemia และ corticosteroid induced myopathy), non-depolarizing muscle blocking agents (ในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อผิดปกติ เช่น ได้รับ corticosteroids ขนาดสูง, ผู้ป่วยที่มีอาการหนัก), toxic shock syndrome จาก Staphylococcal exotoxin, electrical current (พบว่า high-voltage electrical injury และฟ้าผ่าทำให้เกิดภาวะ rhabdomyolysis), capillary leak syndrome (มีการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability ทำให้ของเหลวเคลื่อนที่จาก intravascular compartment ไปยัง interstitial compartment ทำให้เกิด edema, limb swelling และ compartment syndrome, hypovolemia, hypotension และ rhabdomyolysis ยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิดโรค)

สำหรับการแสดงออกทางคลินิกของภาวะ rhabdomyolysis¹⁵ โดยทั่วไปการวินิจฉัยภาวะ rhabdomyolysis อาศัยประวัติ ตรวจร่างกายและที่สำคัญได้แก่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาการโดยทั่วไปมักไม่จำเพาะ เช่น muscular pain, weakness, stiffness และ muscular swelling แต่ในบางครั้งผู้ป่วยที่มีภาวะ

massive muscular necrosis ในช่วงแรกจะตรวจไม่พบว่ามีอาการปวด บวม ร้อน แต่ในวันที่ 2-3 พบว่ามีอาการรุนแรงขึ้นเนื่องจากเกิดการสะสมของน้ำในเซลล์ กล้ามเนื้อโดยเฉพาะใน tight fascial compartment และตามมาด้วย ischemic necrosis เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า second wave phenomenon ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ใน thrombophlebitis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในภาวะ rhabdomyolysis และ myoglobinuric ARF¹⁵ จะพบมี myoglobin ซึ่งในคนปกติจะมีความเข้มข้นของ myoglobin ในกล้ามเนื้อละลายประมาณ 4 มก./กก. ของกล้ามเนื้อละลาย การเพิ่มระดับ myoglobin ไม่ทำให้สีซีรัมเปลี่ยน myoglobin จับหลวมๆ อยู่กับพลาสมา globulin หากระดับ myoglobin ในกระแสเลือดมีค่าประมาณ 1.5-23 มก./ดล. แล้ว พบว่าร้อยละ 50 ของ myoglobin จะถูกกรองผ่าน glomerulus อีกร้อยละ 50 ที่เหลือจะจับกับ α_2 globulin และถูกย่อยสลายไปเป็น bilirubin อย่างรวดเร็ว จึงทำให้ตรวจวัด myoglobin มีค่าครึ่งชีวิต 1-3 ชั่วโมงและหมดไปจากกระแสเลือดในเวลา 6 ชั่วโมง มีค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) เท่ากับ 28.5 ลิตร ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มีภาวะ muscular injury อาจตรวจไม่พบ myoglobin คือ 0.5-1.5 มก./ดล. ถ้าจะตรวจพบ myoglobin ในกระแสเลือดได้จะต้องมีความเข้มข้นของ myoglobin ในกระแสเลือดมากกว่า 100 มก./ดล. (ในบางรายงานให้ค่า 1,500-3,000 นาโมกรัม/มล.) ซึ่งมีความหมายว่าเซลล์กล้ามเนื้อถูกทำลายอย่างมาก ถ้าวัดระดับพลาสมา myoglobin ได้ 28.5 มก./ดล. แสดงว่ามีการทำลาย muscle cell 7.1 กก.

การตรวจระดับ creatine phosphokinase (CPK) เป็นดัชนีที่มีความไวที่สุดในการวินิจฉัยภาวะ muscle injury โดยเฉพาะ CPK isoenzyme MM โดยทั่วไประดับ CPK ขึ้นถึงสูงสุดประมาณ 12-24 ชั่วโมง หลังการเกิด muscle injury และลดลงร้อยละ 50 ใน 48 ชั่วโมง ระดับของ CPK ไม่สัมพันธ์กับการเกิด ARF แต่

เชื่อว่าที่ระดับต่ำกว่า 3,000 IU/ลิตร ไม่พบว่าเกิด myoglobinuric ARF สามารถใช้ CPK เป็นดัชนีในการติดตามภาวะ muscle necrosis ว่ายังดำรงอยู่หรือเป็นมากขึ้น นอกจาก CPK ยังมี muscle enzyme อื่น ๆ เช่น AST (SGOT), aldolase, lactic dehydrogenase (isoenzyme LDH4 และ LDH5)

สามารถตรวจพบภาวะ hyperuricemia จากการปลดปล่อย intracellular purine จากเซลล์กล้ามเนื้อที่ถูกทำลายและเปลี่ยนแปลงเป็น uric acid ที่ตับ ทั้งนี้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องมีภาวะ ARF นอกจากนี้ภาวะ hyperkalemia เป็นภาวะแทรกซ้อนวิกฤตจาก rhabdomyolysis เนื่องจากร้อยละ 98 ของ K^+ เป็น intracellular cation ซึ่งกล้ามเนื้อมีปริมาณ K^+ เป็นร้อยละ 60-70 ของปริมาณเซลล์ทั้งหมด เมื่อมีการทำลายเซลล์ทำให้ K^+ ถูกปลดปล่อยออกมาพร้อมกับภาวะ acidosis จะเคลื่อนย้าย K^+ ออกสู่ภายนอกเซลล์ เนื่องจากมากกว่าร้อยละ 50 ของ K^+ จะถูกกำจัดทางไต ถ้ามี ARF จะลดการขับ K^+ ทางไต

การตรวจปัสสาวะในช่วงแรกเป็นสีแดง น้ำตาลแดง หรือสีน้ำตาลโดยเฉพาะใน acid pH ยืนยันการตรวจได้ด้วย benzidines หรือ orthotolidine dipstick โดยตรวจไม่พบเม็ดเลือดแดง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาผู้ป่วย rhabdomyolysis พบร้อยละ 26 ได้ผลลบต่อการตรวจโดยวิธี orthotolidine

จะเห็นว่าผู้ป่วยรายนี้มาด้วยเรื่อง acute fever ประมาณ 1 สัปดาห์ มีอาการคล้ายคลึงกับ viral syndrome มีปวดเมื่อยตามเนื้อตัวร่วมกับคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย อย่างไรก็ตามตรวจร่างกายในช่วงแรกค่อนข้างจะปกติ ยกเว้นมีเหลืองเล็กน้อย ปัสสาวะสีเข้ม (เป็นสีน้ำตาล) แต่ผู้ป่วยไม่มีภาวะโลหิตจาง ไม่มีเกร็ดเลือดต่ำ ในตอนนั้นคงนึกถึงปัญหาของโรคติดเชื้อที่ทำให้เกิด rhabdomyolysis ซึ่งที่พบบ่อยในบ้านเรา คือ โรค leptospirosis ซึ่งมักจะเกิดกับคนที่ว่ายน้ำที่มีการปนเปื้อนของปัสสาวะหนู ผู้ป่วยรายนี้เป็นคนกรุงเทพฯ ไม่มี

ประวัติว่ายน้ำ แม้ว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะมี rhabdomyolysis, myoglobinuria, renal failure, transaminitis, hyperbilirubinemia แต่ผู้ป่วยมีผลตรวจ antibody ต่อ leptospirosis เป็นลบ ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วยมีภาวะ hemoconcentration, progressive thrombocytopenia ร่วมกับมีผลตรวจ antibody IgM ต่อ Dengue virus เป็นบวก ทำให้การวินิจฉัยสุดท้ายของผู้ป่วย คือ ไข้เลือดออก หลังจากรับการรักษาด้วยการประคับประคองผู้ป่วยก็มีตัวอักเสบลดลง ปัสสาวะจางลง เกร็ดเลือดเริ่มฟื้นตัวสูงขึ้น ภายในเวลา 2-3 วันหลังจากไข้ลง และกลับบ้านได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ การเกิด rhabdomyolysis ในผู้ป่วยไข้เลือดออกนั้น พบได้ค่อนข้างน้อยและมีรายงานประปรายเพียงไม่กี่รายในโลก⁶

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีภาวะ rhabdomyolysis ร่วมกับ myoglobinuria ซึ่งเป็นอาการแสดงที่พบได้น้อยในคนไข้โรคนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.
2. Miller ML. Rhabdomyolysis. *Up to Date 2000 Vol 8 No.2*
3. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol* 1998;18:558-65.
4. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996;49:324-26.
5. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleber SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:141-52.
6. Davis JS, Bourke P. Rhabdomyolysis associated with dengue virus infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38:109-11.

Rhabdomyolysis with Myoglobinuria in Dengue Fever: A Case Report and Review Literature

Wichean Mongkonsritragoon

Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract: A Thai 46 year-old male, lived in Bangkok, came with acute fever for 1 week. He had dark urine for 4 days. On physical examination, he had jaundice with distend abdomen. The urine examination disclosed dark and clear urine with specific gravity 1.018, blood-negative, RBC-negative, WBC-1-2/HPF. Myoglobin in urine was positive. Blood examination was progressive thrombocytopenia with evidence of hemoconcentration. Liver function test showed total bilirubin 1.7 mg/dL, SGOT 1,625 u/L, SGPT 567 u/L, and alkaline phosphatase 121 u/L. The serum BUN and creatinine are 29 mg/dL 2.1 mg/dL. Abdominal ultrasound demonstrated hepatomegaly. The patient had elevated muscle enzymes (LDH 13,144 u/L and CPK 1,529 u/L). Antibody for leptospira was negative but for Dengue virus (IgM) was positive. The patient was recovered after supportive care with out any complications. **Conclusion:** We describe a patient who developed rhabdomyolysis with myoglobinuria due to dengue virus infection which is not well described as a complication of this infection and is probably underrecognized.

Key Words : ● Rhabdomyolysis ● Myoglobinuria ● Dengue fever

Thai J Hematol Transf Med 2006;16:221-6.