

FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE HAFF E PROGRESSÃO PARA RABDOMIÓLISE

PATHOPHYSIOLOGY OF HAFF'S SYNDROME AND PROGRESSION TO RHABDOMYOLYSIS

Anderson MARTELLI¹; Lucas DELBIM²; Marcelo Studart HUNGER³; Roberto Aparecido MAGALHÃES⁴;
Sergio Fernando ZAVARIZE⁵

1. Mestre Ciências Biomédicas pelo Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto – FHO; Biólogo e Diretor as Secretaria de Meio Ambiente de Itapira-SP; Professor na Faculdade UNIMOGI, Mogi Guaçu-SP, Brasil. martellbio@hotmail.com

2. Mestre em Qualidade de Vida e Meio Ambiente pela UNIFAE Instituição de ensino superior em São João da Boa Vista; Docente do Ensino Superior nas Faculdades UNIMOGI e UNIFAJ. lucasdelbim@hotmail.com

3. Mestre em Performance Humana pela Universidade Metodista de Piracicaba. Docente na Faculdade UNIMOGI - Município de Mogi Guaçu – SP. mahunger@uol.com.br

4. Mestre em Ciências do Movimento Humano pela Universidade Metodista de Piracicaba. Docente do curso de graduação em Educação Física na Faculdade UNIMOGI, Mogi Guaçu-SP E-mail: betoedf@hotmail.com

5. Doutor em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas, PUC-Campinas. Diretor Acadêmico da Faculdade UNIMOGI - Município de Mogi Guaçu – SP.

E-mail: sergio.fernando.zavarize@gmail.com

RESUMO

A Síndrome de Haff é uma patologia que pode progredir para um quadro grave – a rabdomiólise. Pacientes que apresentam essa síndrome relataram ter ingerido pescado nas últimas 24 horas. Rabdomiólise é uma síndrome que afeta a musculatura esquelética com amplo espectro de sintomas clínicos e achados laboratoriais. O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos clínicos e fisiopatológicos da síndrome de Haff e sua progressão para rabdomiólise favorecendo a prevenção, diagnóstico e tratamento. Conclui-se que a etiologia da síndrome, que causa ruptura de células musculares, ainda não está totalmente elucidada, mas está correlacionada com a ingestão de certos peixes e crustáceos de água doce, sendo causada por uma toxina não identificada e muitas vezes mal diagnosticada. O diagnóstico precoce da síndrome de Haff e o tratamento adequado são fundamentais para prevenir a progressão para rabdomiólise e falência de múltiplos órgãos.

Palavras-chave: Síndrome de Haff; Peixes; Rabdomiólise; Músculo Esquelético.

ABSTRACT

Haff's syndrome is a condition that can progress to a serious condition - rhabdomyolysis. Patients with this syndrome reported having eaten fish in the past 24 hours. Rhabdomyolysis is a syndrome that affects the skeletal musculature with a wide spectrum of clinical symptoms and laboratory findings. The aim of this study was to describe the clinical and pathophysiological aspects of Haff's syndrome and its progression to rhabdomyolysis favoring prevention, diagnosis and treatment. It is concluded that the etiology of the syndrome, which causes muscle cells to rupture, is not yet fully elucidated but is correlated with the ingestion of certain freshwater fish and crustaceans, being caused by an unidentified and often misdiagnosed toxin. Early diagnosis of Haff's syndrome and appropriate treatment are essential to prevent progression to rhabdomyolysis and multiple organ failure.

Keywords: Haff's syndrome; Fish; Rhabdomyolysis; Skeletal muscle.

Recebimento dos originais: 10/02/2021.

Aceitação para publicação: 28/03/2021.

Introdução

A síndrome de Haff é rara e foi relatada pela primeira vez na região do Báltico em 1924, sendo definida como um quadro de rabdomiólise inexplicada em pessoas que consumiram peixes em 24 horas (FENG et al., 2014), e crustáceos de água doce, tendo como agente etiológico uma toxina não identificada (TOLESANI JÚNIOR et al., 2013). Desde o primeiro caso, outros foram relatados na Suécia, na ex-União Soviética, nos Estados Unidos, Brasil e China (TOLESANI JÚNIOR et al., 2013).

Nos nove anos seguintes após a primeira descrição, surtos similares afetaram um número estimado de mil indivíduos, com ocorrência sazonal no verão e outono junto ao litoral do lago Königsberg. A ingestão de peixe, geralmente cozido, era comum entre os que adoeceram, e as espécies de peixe associadas à doença incluíram o *Lota lota*, *Anguilla anguilla* e *Esox sp* Figura 1A, B e C respectivamente. Ocorreram também relatos de aves marinhas e gatos mortos na natureza após ingerirem peixe (TOLESANI JÚNIOR et al., 2013). Em outubro de 2008, foi relatado um surto de 27 casos de doença de Haff associada com o consumo de *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga), *Colossoma macropomum* (tambaqui) e *Piaractus brachypomus* (pirapitinga), peixes do norte da região amazônica Figura 1D, E e F (SANTOS et al, 2009).

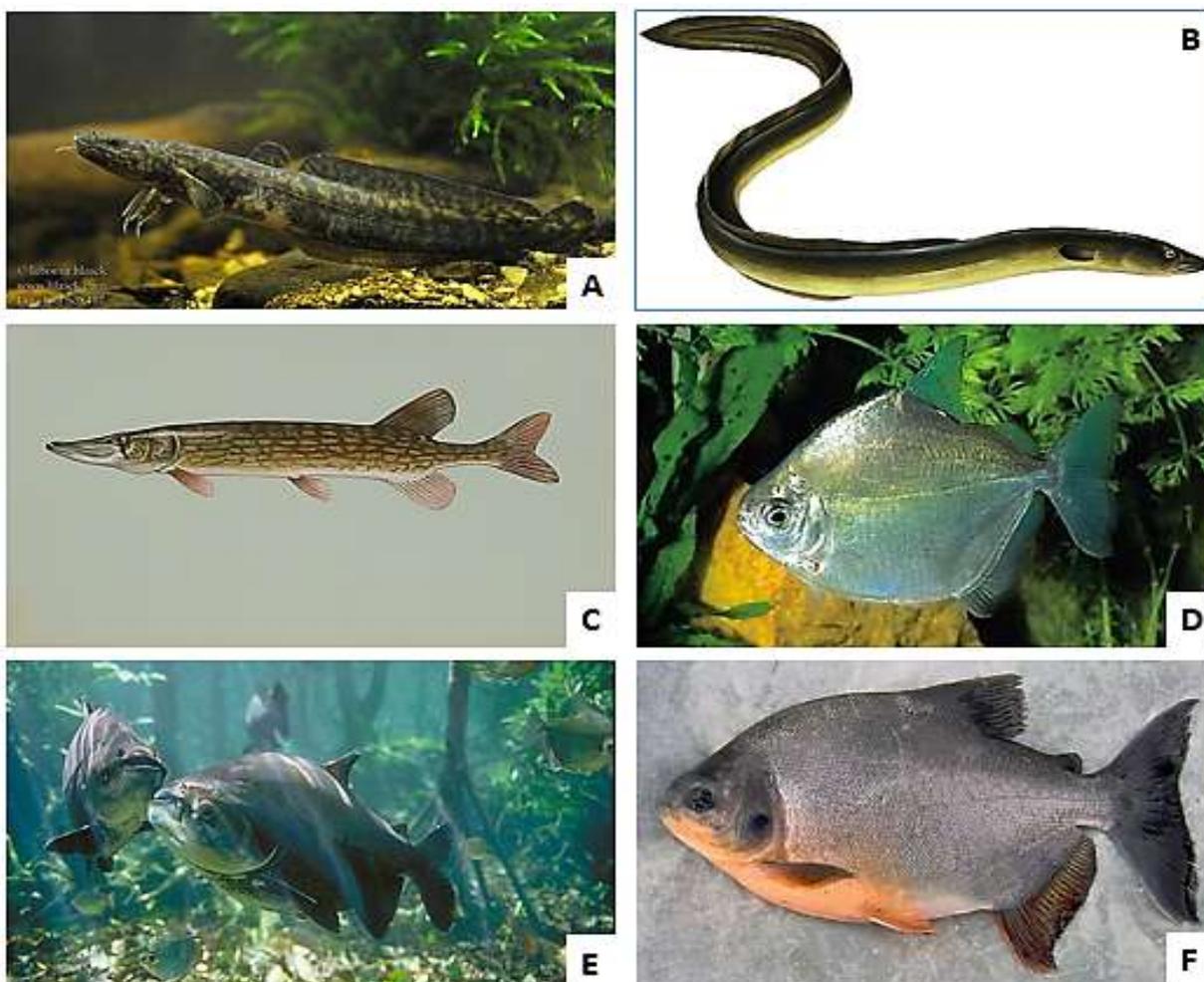


Figura 1. Relato de peixes que causaram a síndrome de Haff. Em A, *Lota lota*; B, *Anguilla anguilla*; C, *Esox sp.*; D, *Mylossoma duriventre*; E, *Colossoma macropomum* e F, *Piaractus brachypomus*

Um dos aspectos mais graves dessa doença emergente é sua progressão para um quadro clínico importante – a rabdomiólise, que se não tratada de imediato pode levar o paciente a óbito. A rabdomiólise é uma patologia que provoca danos para o tecido muscular esquelético e as substâncias resultantes da degradação dos miócitos danificados são liberadas na corrente sanguínea (ROSA et al., 2005; ZHANG, 2012) incluindo eletrólitos, mioglobinas e outras proteínas sarcoplasmáticas, notadamente a creatinaquinase (CK) (BOSCH et al., 2009; AMORIM et al., 2014), bem como a alanina aminotransferase (TGO), asparato aminotransferase (TGP), dentre outras (BOSCH et al., 2009).

A doença de Haff como outras várias condições são desencadeadoras dos quadros de rabdomiólise, podendo ser acarretadas por traumas, atividade muscular extenuante, alterações da temperatura corporal, oclusão ou hipoperfusão dos vasos musculares, tóxicos e fármacos, alterações eletrolíticas e endócrinas, infecções, doenças inflamatórias e miopatias metabólicas (ROSA *et al.*, 2005), que induzem a perda de integridade da fibra muscular, causando acúmulo de cálcio intracelular, depleção de adenosina trifosfato (ATP) e formação de radicais livres (SAURET; MARINIDES, 2002).

A tríade clínica clássica de dor, fraqueza muscular e excreção de urina de cor escura é observada em menos de 50% dos casos e o diagnóstico é comprovado com a determinação dos níveis plasmáticos e urinários da CK e de mioglobina (LINE; RUST, 1995).

As complicações da rabdomiólise advêm dos efeitos locais da lise celular da musculatura esquelética e dos efeitos sistêmicos das substâncias liberadas na circulação principalmente para os rins (RAPOSO et al., 2002; MACHADO *et al.*, 2012). A lesão do sarcolema induz várias trocas entre os compartimentos extra e intracelulares. Essas mudanças hidroeletrólíticas podem causar alterações bioquímicas e hemodinâmicas significativas nas horas e dias subsequentes à lesão muscular podendo progredir para uma insuficiência renal crônica (IRA) (RAPOSO et al., 2002).

Assim, a doença de Haff é considerada uma doença emergente com importância na clínica médica, pois seus casos tendem a aumentar com o crescimento populacional e o consumo de peixes de água doce. Diante do exposto, o objetivo da presente revisão é situar o atual estágio científico dos aspectos clínicos e fisiopatológicos da síndrome de Haff e sua progressão para rabdomiólise favorecendo a prevenção, diagnóstico e tratamento.

Desenvolvimento

Para a composição da presente revisão foi realizado um levantamento bibliográfico entre os meses de janeiro a março de 2021 nas bases de dados *Medline*, *Scielo*, *Lilacs*, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a busca de dados no *Google Acadêmico* de artigos científicos publicados de 1995 até 2020 utilizando como descritores isolados ou em combinação: Síndrome de Haff; Peixes; Rabdomiólise; Músculo Esquelético, sendo realizada adicionalmente a consulta de livros acadêmicos para complementação das informações sobre essa síndrome e sua progressão para rabdomiólise.

Para seleção do material, efetuaram-se três etapas. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material com a seleção de 48 trabalhos. A segunda compreendeu a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, visando uma maior aproximação e conhecimento, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. Após essa seleção, buscaram-se os textos que se encontravam disponíveis na íntegra, totalizando 19 trabalhos, sendo estes, inclusos na revisão Figura 2.

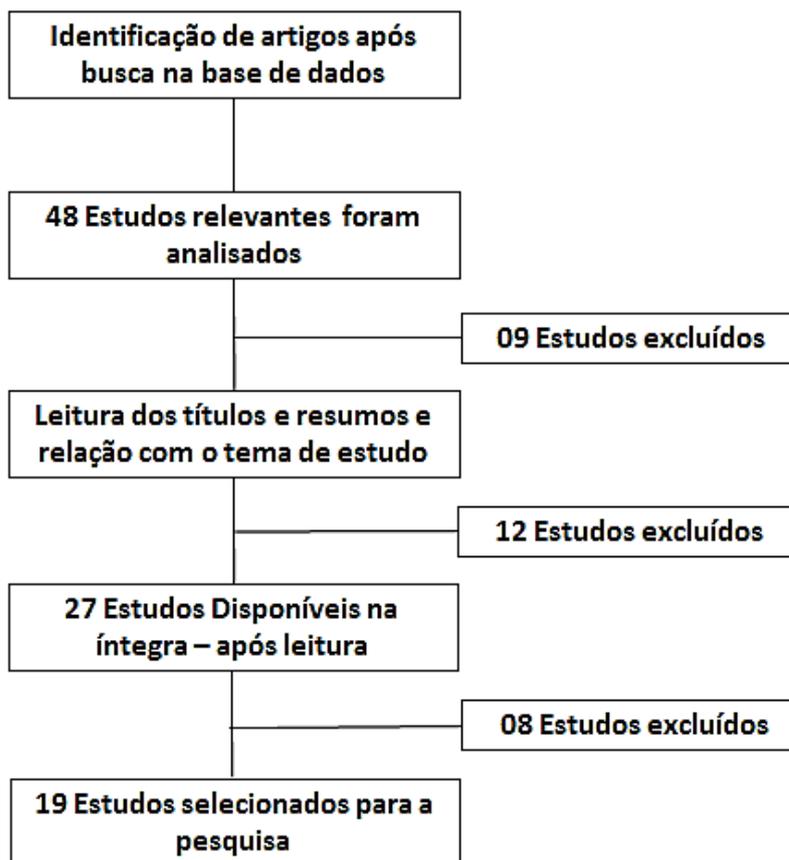


Figura 2. Fluxograma relativo às etapas de seleção dos artigos utilizados na pesquisa

Dos artigos selecionados e incluídos na pesquisa constituíram ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas. Como critérios de elegibilidade e inclusão dos artigos, analisaram-se a procedência e indexação das revistas, estudos que apresentassem dados referentes aos aspectos clínicos da síndrome de Haff e evolução para rabdomiólise causada pela ingestão de peixes contaminados por uma toxina causadora dessa enfermidade. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados e incluídos na pesquisa por consenso.

Síndrome de Haff e Rabdomiólise

A doença de Haff é uma síndrome que consiste em inexplicável rabdomiólise caracterizada por súbita e extrema rigidez muscular, mialgia difusa, dor no peito, falta de ar, dormência e fraqueza de corpo inteiro, urina escura - cor de café, bem como creatina quinase sérica elevada, mioglobina, transaminases e lactato desidrogenase. Geralmente, anormalidades neurológicas, febre, esplenomegalia ou hepatomegalia não são observados (FENG et al., 2014).

Em agosto de 2020, o município de Entre Rios registrou a ocorrência de 03 casos suspeitos de doença de Haff com relato de ingestão de pescado. Em agosto de 2020 houve consumo do peixe conhecido como "olho de boi", onde cinco pessoas da mesma família fizeram a ingestão deste peixe e aproximadamente sete horas depois, o primeiro caso, indivíduo de 53 anos, apresentou sintomas de fortes dores no corpo, tontura, náuseas e fraqueza e foi levado ao hospital do município sendo

prestados os primeiros atendimentos. Após retornar para casa, mais dois membros da família apresentaram os mesmos sintomas (SESAB/DIVEP/SMS/DVIS/CIEVS, 2020).

A etiologia da doença de Haff não está muito bem elucidada. A literatura especializada relata que a possível causa seria toxina biológica termoestável desconhecida que se acumularia no alimento implicado; contudo, essa toxina não foi até aqui identificada, sendo a causa da rabdomiólise, da disfunção renal e de anormalidades da coagulação, podendo causar lesão hepática, comprometimento do sistema respiratório e do trato gastrointestinal. A lesão da musculatura estriada leva à mialgia, à fraqueza e à rigidez muscular em todo o corpo. A retenção de dióxido de carbono e a insuficiência respiratória ocorrem em razão da fraqueza da musculatura respiratória. Quando ocorrer a suspeita de doença de Haff, o tratamento adequado deve ser iniciado o quanto antes, para prevenir a deterioração das condições do paciente (FENG et al., 2014).

Todos os pacientes que sofreram da doença de Haff relataram uma história de comer peixe dentro de 24 horas antes do início de doença (TOLESANI JÚNIOR et al., 2013). O diagnóstico da doença de Haff baseia-se na suspeita clínica, história epidemiológica (ingestão de peixe de água doce nas 24 horas precedentes ao evento), e níveis elevados de marcadores de necrose muscular, particularmente mioglobina e creatinofosfoquinase. Convém enfatizar a importância da notificação dos casos e da obtenção de amostras do alimento ingerido para identificação da toxina (TOLESANI JÚNIOR et al., 2013).

Na progressão dessa patologia, foi observado um quadro denominado rabdomiólise, uma situação agravante que se não tratada imediatamente pode levar o paciente a óbito. Embora as causas de rabdomiólise sejam bastante diversificadas, a patogênese parece seguir uma via comum final (HUNTER *et al.*, 2006), levando a necrose do músculo e liberação de componentes musculares para o interstício celular e posteriormente para a circulação (ZHANG, 2012; MACHADO *et al.*, 2012). Seja qual for o processo determinante para instalação da rabdomiólise, o resultado final é um aumento da permeabilidade celular a íons sódio, cloreto e água, o que resulta no inchaço celular e ruptura da membrana plasmática dos miócitos (VANHOLDER et al., 2000).

O acúmulo de sódio no citoplasma celular favorece um aumento na concentração intracelular de cálcio (Ca^{2+}) o qual é normalmente muito baixo em relação à concentração extracelular, interagindo com as proteínas contráteis - actina e a miosina culminando em esgotamento das reservas energéticas de ATP com a degradação muscular e necrose das fibras (ROSA *et al.*, 2005; BOTTON *et al.*, 2011). A depleção de ATP também contribui diretamente para a acumulação de Ca^{2+} intracelular, devido a uma redução na atividade da ATPase/ Ca^{2+} , que normalmente funciona para bombear o Ca^{2+} para fora da célula e o sequestro deste no retículo sarcoplasmático (ROSA et al., 2005).

Portanto, o recurso patogênico comum de todos os processos que causam rabdomiólise inclusive a doença de Haff é uma elevação aguda na concentração citosólica e mitocondrial de Ca^{2+} nas células do músculo afetado, o que desencadeia uma série de eventos que resulta em necrose das células musculares e isso inclui a ativação das enzimas degradativas, como a fosfolipase A2 e proteases neutras, que causam danos miofibrilar (VANHOLDER et al., 2000; ROSA et al., 2005).

A biópsia do músculo afetado não é necessária, embora possa ser utilizado para confirmar o diagnóstico de rabdomiólise. Os achados histopatológicos geralmente incluem perda de núcleo da célula muscular e estria com a ausência de células inflamatórias Figura 3 (KHAN, 2009).

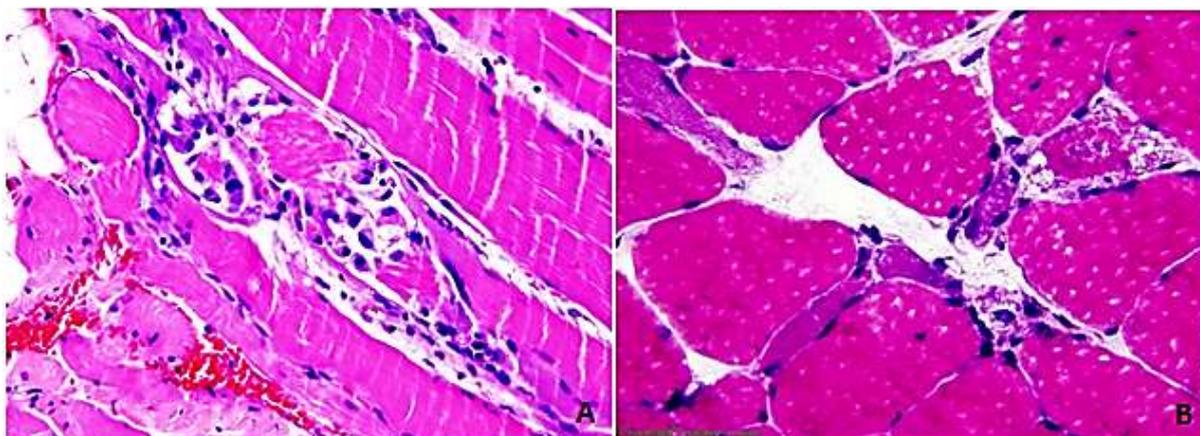


Figura 3. Miopatia necrosante do tipo rabdomiólise, corada com H.E. Em A, perda da integridade celular e liberação do conteúdo intracelular dos miócitos. Em B, corte em maior aumento (x400). Extraído e modificado de *Neuropathology e Frontal Cortex*

O principal mecanismo de lesão muscular, traumática e não traumática nesse quadro denominado rabdomiólise está associada ao processo de reperfusão. Após o restabelecimento da perfusão para o tecido lesado, este é invadido por leucócitos, que aumentam o dano, liberando mais proteases e radicais livres no local. Estabelece assim, uma reação inflamatória miolítica que se autoperpetua e que culmina na morte celular, com liberação das toxinas intracelulares para a circulação sistêmica (ROSA et al., 2005; BOTTON et al., 2011). Segundo Rosa et al. (2005), os músculos estriados estão contidos em compartimentos rígidos e quando os sistemas de transporte de fluido transcelulares (energia-dependente) falham, favorece a ocorrência de edema muscular e aumento progressivo das pressões intracompartimentais, condicionando a lesão e necrose muscular.

Quanto ao diagnóstico, a elevação da CK e o aparecimento de mioglobina no plasma e na urina, assim como a hipercalemia, a hiperfosfatemia, a hiperuricemia são o corolário laboratorial da destruição muscular (ROSA et al., 2005). O diagnóstico é estruturado em história clínica e alterações laboratoriais compatíveis, sendo recomendada a vigilância permanente para sintomas como mialgias, fraqueza e urina escura (LATHAM; NICHOLS, 2008).

Níveis de mioglobina arterial elevada podem ser eliminados na urina, resultando em mioglobinúria e também pode ser precipitada nos túbulos renais progredindo para um quadro de IRA (MACHADO et al., 2012). Quanto à mioglobina, essa apresenta um potencial nefrotóxico amplamente conhecido. Após ser liberada para a circulação, ela é facilmente filtrada pelo glomérulo (MACHADO et al., 2012). Como o peso molecular da mioglobina é baixo, após 6 horas do dano muscular já pode ser detectado o nível urinário, produzindo alteração da coloração da urina em concentração superior a 100mg/dl (BOTTON et al., 2011; AMORIM et al., 2014). A IRA é caracterizada por uma redução abrupta da função renal, que se mantém por períodos variáveis de tempo, resultando na incapacidade de os rins exercerem suas funções básicas de excreção e manutenção da homeostase hidroeletrolítica do organismo (COSTA, 2003).

Depois de diagnosticado, o tratamento da rabdomiólise, quando iniciado precocemente, visa a evitar ou a diminuir o dano renal (ROSSI et al., 2009; BOTTON et al., 2011). Os principais mecanismos fisiopatológicos da IRA mioglobinúrica incluem: vasoconstrição renal, formação de cilindros

intraluminais e citotoxicidade direta da mioglobina. Paralelamente, ocorre uma elevada produção e excreção urinária de ácido úrico, podendo piorar a obstrução tubular (ROSSI et al., 2009).

Botton et al. (2011) relatam que mais de 12 litros de fluido podem ser sequestrados pelos tecidos musculares necróticos, contribuindo para a hipovolemia, que é uma das causas da falência renal, assim, a hidratação intravenosa deve ser iniciada o mais rapidamente possível. A hidratação aumenta a perfusão renal, minimiza a injúria por isquemia e aumenta o fluxo urinário para tentar eliminar os cilindros hemáticos que estão obstruindo os túbulos renais. Isso promove a depuração e os efeitos tóxicos da mioglobina (ROSSI et al., 2009).

O prognóstico de rabdomiólise é fortemente dependente da etiologia subjacente e as comorbidades associadas. Apesar da falta de quaisquer estudos prospectivos bem organizados, a evidência disponível a partir de relatos de caso e pequenos estudos retrospectivos sugerem que a rabdomiólise, quando tratada precocemente e de forma agressiva, tem um excelente prognóstico. Além disso, o prognóstico para a recuperação da função renal completo é também excelente (KHAN, 2009).

Considerações Finais

A doença de Haff é uma patologia causada por uma toxina biológica que acomete pessoas que fizeram a ingestão de peixes contaminados e que quando não tratada pode progredir para um quadro grave de rabdomiólise com inúmeros sintomas e comprometimento do sistema de filtração renal podendo levar o paciente a óbito.

Não está bem definida e identificada a toxina causadora dessa síndrome, assim como, as espécies de peixes associadas com o desenvolvimento da doença de Haff. Apesar do prognóstico desta síndrome ser favorável quando tratada precocemente é de extrema importância uma percepção dos sinais e sintomas e uma intervenção médica rápida. A cor da urina escura deve ser um sinal de alerta da doença e progressão para rabdomiólise. Protocolos de prevenção, diagnóstico e terapêutica devem ser sistematicamente instituídos visando a redução da incidência desta doença e sua evolução para os quadros de rabdomiólise.

Referencias

- AMORIM, M. Z. ; MACHADO, M ; HACKNEY, A. C. ; OLIVEIRA, W; LUZ, C. P. N; PEREIRA, R. Sex differences in serum ck activity but not in glomerular filtration rate after resistance exercise: is there a sex dependent renal adaptative response?. The Journal of Physiological Sciences, v. 64, p. 31-36, 2014.
- BOSCH, X.; POCH, E.; GRAU, M. J. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. N Engl J Med. v. 361, p. 62-72, 2009.
- BOTTON, B.; SCHMITT, E. U.; BASTOS, K. S.; GODOY, D. M.; CAMPOS, B. T. Relato de caso de rabdomiólise em um praticante de esportes radicais rapel e trekking, uma emergência a ser reconhecida. Arquivos Catarinenses de Medicina. v. 40, n. 3, 2011.
- COSTA, J. A. C. et al. Insuficiência Renal Aguda. Simpósio: Urgências e Emergências Nefrológicas. Capítulo I. p. 307-324, 2003.
- FENG, G.; LUO, Q.; ZHUANG, P.; GUO, E.; YAO, Y.; GAO, Z. Haff disease complicated by multiple organ failure after crayfish consumption: a case study Rev Bras Ter Intensiva. v. 26, n. 4, p. 407-409, 2014.
- HUNTER, J. D.; GREGG, K.; DAMANI, Z. Rhabdomyolysis Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. v. 6, n. 4, 2006.
- KHAN, F. Y. Rhabdomyolysis: a review of the literature. The Journal of Medicine. v. 67, n. 9, Out, 2009.

- LATHAM, J.; NICHOLS, W. How much can exercise raise creatine kinase level – and does it matter? *J Fam Pract.* v. 57, n. 8, p. 545-7, 2008.
- LINE, R. L.; RUST, G. S. Acute exertional rhabdomyolysis. *Am Fam Physician.* v. 52, p. 502-6, 1995.
- MACHADO, M.; ZINI, E. N.; VALADÃO, S. D.; AMORIM, M. Z.; BARROSO, T. Z.; OLIVEIRA, W. Relationship of glomerular filtration rate and serum CK activity after resistance exercise in women. *International Urology and Nephrology*, v. 44, p. 515-521, 2012.
- NEUROPATHOLOGY. Rhabdomyolysis (Myoglobinuria). Disponível em <<http://neuropathology-web.org/chapter13/chapter13fRhabdomyolysis.html>> [Acesso em 16 Nov. 2020].
- RAPOSO, J. N.; JOÃO, A.; NAMORA, J.; CARVALHO, A. Rabdomiólise - breve revisão, a propósito de um caso. *Medicina Interna.* v. 9, n. 2, 2002.
- ROSA, N. G.; SILVA, G.; TEIXEIRA, A.; RODRIGUES, F.; ARAÚJO, J. A. Rabdomiólise – artigo de revisão. *Acta Méd Port.* v. 18, p. 271-82, 2005.
- ROSSI, L. F.; RAMOS, L. A. M.; RAMOS, R. R.; ARAÚJO, A. R. C. Rabdomiólise induzida por esforço físico intenso com altos níveis de creatinoquinase. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*, v. 53, n. 3, p. 269-272, jul.-set. 2009.
- SAURET, J. M.; MARINIDES, G. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician.* v. 65, n. 5, p. 907-12, 2002.
- SESAB/DIVEP/SMS/DVIS/CIEVS. Alerta aos profissionais de Saúde quanto a ocorrência de possíveis casos de Doença de Haff. NOTA TÉCNICA SESAB/DIVEP/SMS/DVIS/CIEVS n.º 05 de 03 de novembro de 2020.
- TOLESANI, JÚNIOR. O.; RODERJAN, C. N.; CARMO NETO, E.; PONTE, M. M.; SEABRA, M. C.; KNIBEL, M. F. Haff disease associated with the ingestion of the freshwater fish *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga). *Rev Bras Ter Intensiva.* n. 25, v. 4, p. 348-51, 2013.
- VANHOLDER, R.; SEVER, M. S.; EREK, E.; LAMEIRE, R. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* v. 11, p. 1553-61, 2000.
- ZHANG, M. Rhabdomyolysis and its pathogenesis. *World J Emerg Med*, v. 3, n. 1, 2012.