

횡문근융해증의 이해

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과

이정환, 최영철

Rhabdomyolysis

Jung Hwan Lee, MD, Young-Chul Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS

Rhabdomyolysis,
Myopathy,
Differential diagnosis,
Acute kidney injury

Rhabdomyolysis is commonly defined as elevation of serum creatine kinase (sCK) level of above 10 times the upper limit of normal followed by a rapid decrease to normal values. Typical clinical features are myalgia, muscular weakness and black colored urine and the most common complication is acute renal failure due to acute tubular necrosis as a result of mechanical obstruction by myoglobin. Most patients experience one episode of rhabdomyolysis by substance abuse, medication, trauma, or seizures. When patients have a history of recurrent rhabdomyolysis, exercise intolerance or family members with neuromuscular disorders, further evaluations for genetic neuromuscular disorder are required. Mortality rate of rhabdomyolysis is, generally, below 10%, but very high in patients with acute renal failure. So, the management in the acute phase should be performed with maintenance of renal function and restore of metabolic derangements by various conservative managements, such as volume replacement.

서론

횡문근융해증은 골격근 섬유의 빠른 파괴 이후 근육세포에서 나오는 잠재적 독성물질이 전신으로 순환하게 되면서 나타나는 전신적인 내과적 상황을 의미한다. 보통 근육 손상 이후 혈청 크레아틴 활성효소(creatine kinase, CK)의 정상 상한치의 10배 이상 상승을 보인 후 정상 수준으로 빠르게 감소하여 유지하는 양상을 보이게 된다.¹ 반면, 근이영양증, 염증성근육병, 대사성근병증 등의 유전성 근육질환 환자는 일반적으로 평소에도 지속적인 고CK혈증(hyperCKemia)을 유지하게 된다. 또한, 횡문근융해증

은 근육의 파괴로 인하여 나오는 여러 물질 중 미오글로빈이 소변에 다량 나오면서 어두운 차 또는 콜라색 소변을 동반할 수 있다. 횡문근융해증의 기본적인 병태생리, 유발원인, 환자치료 시 주의할 점들에 대해 알아보고, 신경과 영역에서의 임상적 접근 시 유의할 점에 대해서 중점적으로 알아보고자 한다.

본론

1. 병태생리

근육손상의 원인과는 관계없이 공통적인 일련의

Received: June 1, 2016 / Accepted: June 8, 2016

Address for correspondence: Young-Chul Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2019-3323, Fax: +82-3462-5904, E-mail: ycchoi@yuhs.ac

병태생리적인 과정을 보인다. 정상적으로 근육세포막이 이온펌프와 채널은 근육 세포내의 나트륨, 칼슘 이온의 농도는 낮게, 칼륨 농도는 높게 유지한다. 근세포막이 직접적인 손상을 입거나, 혹은 여러 가지 다양한 원인으로 에너지 생산이 되지 않는 것이 횡문근융해증의 시작점이다. 막이 파괴되거나 세포내 에너지가 부족해지면, 세포내외의 이온의 농도유지가 되지 않고, 그 중 칼슘이온의 세포 내 농도가 증가하게 된다.² 세포 내 칼슘이온이 증가하게 되면, 근육을 과흥분시키고, 미토콘드리아의 기능을 떨어뜨리면서 에너지를 더 고갈시키게 되고, 또한 활성산소가 증가하면서 핵산, 세포 내 지질, 단백질의 과산화유도를 유도하고, 다양한 단백질분해효소, 인지질 분해효소들을 활성화시켜 횡문근을 용해시킨다.³ 그에 따라 근섬유, 세포골격, 막단백질등이 파괴되고, 많은 양의 세포 내 대사물과 단백질이 혈관으로 나오게 된다. 그 단백질 중에 CK, 젖산탈수소효소 (lactate dehydrogenase, LDH), 미오글로빈, 알돌라아제(aldolase), 아미노전이효소 (aminotransferase / aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT]) 등이 포함되어 있다. 그 중 미오글로빈의 경우 정상적으로 혈청 글로불린과 붙어 있으나, 횡문근융해증이 생기면 혈청 단백질보다 양이 급격하게 많아져 혈액에 유리된 미오글로빈이 다량 존재하게 된다. 이후 미오글로빈은 사구체를 빠져나갈 정도로 분자량이 작기 때문에 소변으로 빠져나가면서 콜라색 소변을 보게 하고, 신장내 소동맥의 혈관수축, 물리적 방해로 인한 세뇨관 폐쇄, 직접적인 세뇨관 독성, 또한 미오글로빈의 헴 부분에 의한 지방산 산화에 따른 신장손상을 유발하고, 이러한 과정을 통하여 급성신부전이 올 수 있다.⁴

2. 증상 및 징후

횡문근융해증의 전형적인 임상양상은 급성 혹은 아급성으로 발생하는 근육통, 일시적인 근위부의 근력약화, 콜라색 소변(미오글로빈의 과량함유)이다.² 더러 고열, 구역질, 구토, 의식혼란, 설망 등이 나타날 수 있다. 횡문근융해증이 생기면서 동반되는 고칼륨혈증은 심부정맥을 유발할 수 있고, 심하면 심정지도 일으킬 수 있으며, 혈청내의 과량의 인산은 저칼슘혈증을 일으켜 심부정맥을 유발할 수 있다. 가장 중요한 합병증은 급성 신부전으로 횡문근융해증 환자의 14-46% 정도에서 나타난다고 보고된다.² Veenstra 등은 혈청 CK가 15000IU/L 이상인 경우

70%, 5000-15000IU/L인 경우 35%에서 급성 신부전이 유발 가능하다고 보고하였다.⁵ 급성 신부전 외에 손상된 근육에서 유리된 단백질분해효소로 인한 간기능 손상도 25%에서 생긴다는 보고도 있다. 팔, 다리의 구획증후군은 발생 빈도에 대한 데이터가 부족하지만, 드물지는 않은 것으로 알려져 있다.²

3. 혈액검사

횡문근융해증의 진단은 혈청 CK의 10배 이상 증가되는 것을 확인하는 것이 가장 중요하다. CK를 포함한 근육세포에서 유리되는 단백질의 농도 검사가 횡문근융해증의 진단에 가장 중요하다. 먼저 CK는 크레아틴 인산염과 ADP를 크레아틴과 ATP로 서로 바꾸어주는 기능을 하여 근육세포 내에서 에너지 저장에 있어 중요한 역할을 한다. CK는 두 개의 구상단량체 (globular monomer)가 결합되는 형태를 이루고 있으며, 하나는 근육에서 발견되는 M, 다른 하나는 뇌에서 발견되는 B 단량체가 있다. 두 가지의 결합에 따라 MM, MB, BB의 세가지가 있으며, CK-BB는 뇌에서만 발견되고, CK-MB와 CK-MM은 골격근과 심장에서 모두 발견된다.⁶ 그 외에 Macro-CK 1, 2도 있으며, Macro-CK type 1은 항체-항원결합에서 중합체를 이루는 데에 역할을 하며, type 2는 미토콘드리아에서 역할을 하고 있다.⁷ CK-MM과 CK-MB가 심장근과 골격근 모두에서 발견되기 때문에 횡문근융해증과 심근경색시 모두 올라가게 되어 그 비율로 둘을 감별하게 되며, 급성 심근경색에서 CK-MB의 경우 전체 혈청 CK 수치의 5% 이상 올라가며, 일반적으로 횡문근 융해증에 비해 빨리 떨어지는 경향을 보인다. 그리고 횡문근융해증의 경우 심근경색에 비해 전체 혈청 CK가 매우 많이 올라가는 경향을 보여 심근경색과의 구별을 도와준다. 횡문근융해증에서 근육 손상의 정도가 클수록 혈청 CK는 더 많이 증가하게 된다. 일반적으로 24-72시간 사이에 최고 농도를 보이고, 3-5일 동안 감소하여 정상 수치로 떨어지는 양상을 보인다.⁸

그에 비해 미오글로빈은 하루 이내에 신장으로 빨리 배설되면서 빨리 떨어지는 양상을 보인다. 앞에서 서술한 바와 같이 미오글로빈은 신장의 사구체 통과가 가능하여 혈청단백질의 가용한계를 넘어서는 양이 빠른 시간 내에 소변으로 배설되고, 100mg/dL 이상의 농도가 되면 육안으로 구분 가능하며, 콜라색으로 보이게 된다.⁹ 이러한 차이가 보이는 이유는 분자의 크기, 중량의 차이가 있어서 미오글로빈의 경우 분자량이 작은 단백질로 신장을 통해 소변으로 빠져나갈 수 있어 빠른 감소를 보이게 된다.

그 외의 다른 유리 효소들은 LDH, AST, ALT, 알돌라아제 등이 있으며, 각각의 분자량에 따라 최고 농도를 나타내는 시간들은 다르다. LDH는 type 1-5까지 각 조직별로 고루 분포되어 있으며, 일반적으로 type 4, 5가 골격근에 많이 있으며, 횡문근융해증시 type 4, 5가 올라서 8-10일간 유지되었다는 보고가 있다.¹⁰ 이 효소의 경우 분자량이 크고 비교적 분포가 비특이적이기 때문에 심근경색이나, 횡문근융해증의 모든 경우에서 비교적 오랜 기간 동안 혈청 내에서 높은 농도를 유지하게 되어 손상의 유무 판별에 도움을 준다. AST, ALT 는 간에도 있는 효소로 ALT가 간에 더 특이적인 효소로 AST/ALT 비율이 1이상

이면, 근육의 이상을 의미하며, 3이상이면 급성발병의 골격근 손상을 의심할 수 있다.¹¹

그 외에 기타 합병증들과 관련하여 기본적인 간, 신장 기능검사, 전해질 농도 검사 등은 규칙적으로 하는 것이 중요하다.

4. 감별 진단

횡문근융해증의 가장 중요한 진단기준인 고CK혈증(혈청 CK의 10 배 이상, 상한)이 있을 경우 감별해야 할 해야 할 질환은 굉장히 광범위하다. 염증성근육병, 근이영양증, 갑상선기능저하증과 같은 내분비 질환과 동반된 근

Table 1. Cause of Rhabdomyolysis²

Acquired causes	
Non traumatic	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alcohol/drug abuse Ethanol, heroin, barbiturate, cocaine, caffeine, benzodiazepine 2. Medication Salicylates, lipid lowering agents (statins, fibric acid derivatives), neuroleptics, antipsychotics, anti-viral agents 3. Toxic agents Carbon monoxide, snake bites, spider venom, mushroom 4. Anesthetics and neuromuscular blocking agents Barbiturates, benzodiazepines, succinylcholine in patients with DMD/BMD 5. Infections (various viral, bacterial, fungal infections) 6. Extreme temperature (heat or cold) 7. Electrolyte disturbances 8. Endocrine disorders Hypothyroidism, diabetic ketoacidosis, non-ketotic hyperosmolar diabetic coma 9. Idiopathic inflammatory myopathies Polymyositis, dermatomyositis, necrotizing autoimmune myopathy 10. Muscle ischemia due to thrombosis or embolism 11. Extreme physical exertion 12. Status epilepticus 13. Hyperkinetic movement disorder
Traumatic	<ol style="list-style-type: none"> 1. Multiple injury 2. Crush injury 3. High-voltage electrical injury 4. Extensive third-degree burns 5. Vascular/orthopedic surgery 6. Prolonged immobility
Genetic causes	
1. Glucose metabolism	Myophosphorylase, phosphoglycerate mutase, phosphofructokinase, phosphorylase b kinase, lactate dehydrogenase, phosphoglycerate kinase, and debrancher enzyme deficiency
2. Lipid metabolism	Primary carnitine, carnitine palmitoyltransferase, short- /medium- /very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
3. Mitochondrial respiratory chain	Complex I, II, III, coenzyme Q10, and cytochrome-c-oxidase deficiency, mitochondrial tRNA mutations
4. Myopathies	DMD/BMD, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Dysferlinopathy(LGMD2B), fukutin-related proteinopathy (LGMD2I), anoctaminopathy (LGMD2L)
5. Malignant hyperthermia due to ryanodine receptor type I (RYR1) mutations	

BMD, Becker muscular dystrophy; DMD, Duchenne muscular dystrophy; LGMD, limb-girdle muscular dystrophy.

육병 등을 포함한다.²

염증성근육병 환자는 근육통이 주 증상이며, 횡문근용해증의 급성 발병과는 대조적으로, 보통 몇 주에 걸쳐서 점차 진행되는 양상을 보인다. 그리고, 혈청 CK 수치가 염증성근육병은 일반적으로 치료를 하지 않으면 떨어지지 않는 양상을 보이거나, 횡문근용해증은 수 일 내에 감소 양상을 보이게 되며, 근육 조직 검사가 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 유전성 근이영양증은 수 년에 걸쳐 진행되는 점진적 근육위약이 특징이며 보통 가족력을 가지고 있으므로 자세한 병력청취가 필요하며, DNA 분석 및 근육 조직의 면역 조직 화학 분석이 도움이 될 수 있다. 그리고 유전성 근이영양증의 경우 혈청 CK가 보통 지속적으로 상승된 양상으로 보이므로 일시적인 횡문근용해증과 구별이 가능하다. 그 외에 내분비질환을 감별하기 위한 갑상선 기능검사도 필요하다.

횡문근용해증의 대표적 증상인 콜라색 소변의 경우 미오글로빈뇨와 신장질환에서 나올 수 있는 혈뇨와의 구분을 위해서 소변에서의 미오글로빈양의 확인과 혈구세포의 확인이 필요하다. 그 외에 다양한 음식과 약 또한 붉은 소변의 원인이 될 수 있으므로, 마찬가지로 자세한 병력청취가 중요하다.²

5. 원인

횡문근용해증을 유발할 수 있는 원인은 선천성과 후천성 원인으로 분류할 수 있다(Table 1). 신경과 의사로서 횡문근용해증 환자를 볼 때 가장 중요한 일이 바로 그 원인을 찾는 것이라고 할 수 있다. 횡문근용해증을 처음으로 보인 환자 중 75%는 후천성 원인에 의해 유발되는 것으로 보고된다.¹² Melli 등은 475명을 대상으로 한 횡문근용해증에 대한 보고에서 약물 남용 (34%), 약물 (11%), 외상 (9%)과 간질 발작 (7%)의 순으로 원인을 기술하였다.¹³ 덜 빈번한 원인으로는 감염, 국소적 혹은 전신 근육의 허혈, 장기간 움직이지 못하는 상황, 과도한 운동 혹은 고열이 있을 수 있다.² 선천성 원인은 횡문근 용해증이 재발되는 양상을 보이거나 가족력, 운동불내성, 재발성 근육 경련을 보이게 되는 경우 고려되며,² 대사성근육병, 근이영양증, 악성고열증 등이 대표적인 질환들이다. 횡문근용해증과 관련하여 주의가 필요한 또 다른 원인은 악성고열증이다. 이 경우 흡입성 마취제와 근육이완제인 succinylcholine이 촉발제가 될 수 있으므로 마취가 필요한 수술시 매우 주의가 필요하다. 악성고열증의 대부분의 경우, RYR-1 유전자의 돌연변이에 의한 ryanodine 수용체의 결함이 원인이며, 열이나 운동으로 유발되는 횡문근용해증 뿐만 아니라 운

동 후 근육통이 자주 쉽게 나타나는 경우 RYR-1 병적변이를 가지고 있는 경우가 보고되었다¹⁴

6. 횡문근용해증과 그 원인에 대한 임상적 접근

횡문근용해증 환자를 볼 때 무엇보다 가장 중요한 것은 상세한 병력 청취이다. 우선 횡문근용해증진단을 위해 아급성 혹은 급성 발병, 일시적인 근력약화, 갈색소변 등을 병력으로 확인이 필요하다. 병력을 청취할 때 그 원인에 대한 감별을 위해, 감염, 금식, 최근 운동의 강도와 시간, 체온, 전신 마취 유무 (전신 마취 시 부작용확인), 사용하는 약물, 술이나 약물의 남용여부, 독성물질에 대한 노출 등의 확인이 필요하다. 대사성 병증에 대한 증상은 환자가 먼저 언급하기 힘들기 때문에 McArdle's disease에서 가능한 second-wind 현상이나 phosphofructokinase 결핍으로 인한 환자에서 발생 가능한 out-of-wind 현상에 대해 구체적으로 물어보는 방식의 병력 청취도 필요하다. 그리고 지방산과 관련된 대사성근육병 환자의 증상은 주로 30분 이상 지속적으로 낮은 강도의 운동을 할 때 나타나므로 운동의 강도나 지속시간들을 세밀하게 물어보는 것이 중요하다.²

이후, 신경학적 검사 및 혈청 CK 상승과 미오글로빈뇨를 검사로 확인하고, 횡문근용해증이 확인되면, 추가 검사를 통하여 횡문근용해증의 원인을 명확히 밝혀내는 것이 필요하다. 앞에서 기술한 바와 같이 이전 보고에서 75%의 경우 후천성 원인이 많으며, 보통 환자가 횡문근용해증을 처음 겪으며, 병력청취상 뚜렷한 원인이 확인되는 경우 추가 검사가 대부분 필요 없으나, 신경과로 협의진료가 의뢰되는 환자의 경우 대부분 병력으로 확인 가능한 원인들이 배제된 경우가 많으므로, 신경과에서 그러한 상황에서 환자를 볼 경우 이후 앞에서 기술한 원인들을 참고하여 이후 적절한 검사계획을 하고, 확인하는 것이 필요하다. 이 단계에서 혈청 CK가 상승하는 정도에 따라 일부 감별이 가능한 질환들이 있다. 일반적으로 CK가 매우 높게 (정상 상한치의 50-100배까지도 가능함) 상승하는 경우 디스트로핀병증 (듀센형 혹은 베커형 근이영양증), 악성고열, 염증성근육병 (특히 다발성근염), 일부 지대형근이영양증 (대표적으로 디스펠린근병증) 등을 의심할 수 있다. 그리고 일시적 혈청 CK가 오르는 경우가 반복된다면, 대사성 근병증의 가능성이 높다고 알려져 있다.

환자 병력상 대사성근육병이 의심되는 경우 우선 혈액 검사를 통해 내분비 장애 및 전해질 이상을 확인해야 한다. 그리고, Phosphofructokinase 혹은 phosphoglycerate kinase 결핍은 용혈성 빈혈, phosphofructokinase 혹은 my-

ophosphorylase 결핍은 고요산혈증이 나타날 수 있으나, 확인이 필요하다.^{15,16} 또한, 비허혈성 팔운동테스트 및 acylcarnitine 프로파일에 대한 공복 혈액 검사도 필요하다. 위의 검사들에서 이상이 보인다면 피부의 섬유아세포, 림프구(최근엔 전체백혈구)에서의 의심되는 효소검사를 시행하고, 효소 검사의 이상이 보일 경우 그에 대한 유전자변이 확인이 필요하다.

혈액 검사 등으로도 뚜렷한 병명이 의심되지 않는다면, 근조직검사를 하는 것이 도움이 될 수 있으나, 그 시기는 횡문근융해증이 호전된 이후 시행하는 것이 추천된다. 그 이유는 횡문근융해증 직후 조직검사가 시행될 경우 근육 괴사 외에 기저질환을 확인할 만한 특이적인 조직학적 소견을 보일 가능성이 떨어지기 때문이다. 조직검사를 통하여 근육 자체의 병에 대한 감별을 할 수 있다. 마지막으로 근조직검사에서도 특이 양상이 보이지 않는다면, 이후 RYR1 유전자 돌연변이를 확인하는 것이 도움이 될 수 있다.²

7. 환자의 관리

횡문근융해증 환자에게 있어서 원인에 대한 검사뿐만 아니라 횡문근융해증의 합병증을 막기 위한 기본적인 환자 관리 역시 매우 중요하다. 급성기 치료에서 무엇보다 가장 중요한 것은 신장 기능의 보존이다. 빠르고 적절한 생리식염수의 공급이 급성 신부전 예방에 가장 중요하다. 혈액량을 늘려 줌으로써 사구체 여과 및 신장 혈액량을 증가시켜 신부전을 예방할 수 있다. 주입은 보통 200 ~ 300 ml/h의 소변을 유지하는 1.5 L/h의 속도로 시작하며, 혈청 CK 1000 IU / L 이하 정도로 감소될 때까지 계속하는 것이 좋다.² 다만, 노인 혹은 올혈성 심부전 환자는 폐부종으로 이어질 가능성이 높기 때문에 체액량에 대한 주의 깊은 모니터링이 필수적이다.¹⁷ 체액공급과 함께 기본적인 전해질 이상 교정이 수반되어야 하며, 만약 심한 고칼륨혈증 및 대사성산증이 발생하면 혈액투석이 고려되어야 한다.

그 후, 횡문근융해증의 근본적 원인을 확인하고, 원인이 약물과 독소라면 제거하고, 가능하면 해독하는 것이 바람직하다. 대사성근육병 또는 근이영양증이 식별되면, 이후 환자에게 주의사항을 주시켜서 횡문근융해증이 재발되지 않도록 하는 것이 중요하다. 증상이 유발되는 상황을 피해야 하므로, 당대사장애 환자의 경우 격렬한 운동을 피해야 하고 지방산 산화 장애 환자의 경우 지방산대사가 유발되는 지속적인 저강도운동이나 금식을 피해야 한다. 마취와 관련하여 듀센형 혹은 베커형 근이영양증 환자의

경우 마취 시 succinylcholine의 사용을 피해야 하고, 악성 고열증 환자의 경우 마취 시 주의가 필요하다.¹⁸

8. 예후

횡문근융해증의 예후는 횡문근융해증 및 근본 원인으로 인한 합병증에 따라 다양하다. 현재까지 보고에 따르면, 초기에 적극적으로 치료하면, 우수한 예후를 보이지만, 급성 신부전증이 따를 경우 예후가 나쁠 수 있다. 최근까지 연구에 따르면 횡문근의 사망률은 8-10%로 보고 있다.² Ward 등은 급성신부전이 동반되지 않을 경우 8%의 사망률에 비해 급성신부전이 동반될 경우 42%로 사망률이 높다고 기술하였다.¹⁹ 따라서 횡문근융해증 환자의 관리에 있어서 가장 중요한 부분은 수액보충에 따른 급성신부전 예방이라고 할 수 있다.

결론

횡문근융해증은 다양한 원인으로 인한 근육손상 이후 다량의 근세포 내 물질들이 전신순환을 하게 되면서 나타나는 일련의 과정으로 급성신부전과 동반될 경우 사망률이 높아지므로, 적절한 환자관리가 필요하며, 원인 감별을 위해서 세심한 병력청취와 감별진단을 위한 적절한 검사가 필요하다.

REFERENCES

- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002;33:2337-2341.
- Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014;24:651-659.
- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J* 2015;15:58-69.
- Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000;8:72-76.
- Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:637-641.
- Nanji AA. Serum creatine kinase isoenzymes: A review. *Muscle Nerve* 1983;6:83-90.
- Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 1994;40:1278-1283.
- Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009;67:272-283.
- Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007;2:210-218.

10. Sanchez Navarro MR, Wangenstein Fuentes R, Oliver Almendros C. Serum creatine kinase MM isoforms and lactate dehydrogenase isoenzymes in patients with non-traumatic acute rhabdomyolysis. *An Med Interna* 1998;15:13-17.
11. Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. *Hepatology* 2005;41:380-382.
12. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, Verschuuren JJ, de Visser M. Recurrent rhabdomyolysis: screening for underlying disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2290.
13. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:377-385.
14. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg EJ, Drost G, et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord* 2013;23:540-548.
15. Fujii H, Miwa S. Other erythrocyte enzyme deficiencies associated with non-haematological symptoms: phosphoglycerate kinase and phosphofructokinase deficiency. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:141-148.
16. Toscano A, Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myologica* 2007;26:105-107.
17. Holt S, Moore K. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001;27:803-811.
18. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009;109:1043-1048.
19. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148:1553-1557.