

Rhabdomyolyse

J. Kienlen

Service d'anesthésie-réanimation C, Hôpital Gui de Chauliac, 80, avenue A. Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

e-mail : j-kienlen@chu-montpellier.fr

POINTS ESSENTIELS

- La rhabdomyolyse est liée à la destruction des muscles striés avec passage du contenu intracellulaire dans la circulation générale.
- La compression prolongée des membres est la cause la plus connue mais les rhabdomyolyses d'origine toxique (alcool, héroïne), médicamenteuse (statines) ou postopératoire sont très fréquentes.
- En dehors des causes traumatiques, le syndrome musculaire est souvent discret ; dans un contexte évocateur, la rhabdomyolyse doit donc être systématiquement recherchée.
- Parmi les signes biologiques, seule l'élévation du taux de créatine-kinase, proportionnelle à l'importance de la lyse musculaire, permet de faire le diagnostic et de définir le degré de gravité.
- Le pronostic vital immédiat est lié à l'hyperkaliémie qui peut se démasquer brutalement lors de la levée de la compression des membres ou de la désincarcération.
- L'hypocalcémie, toujours présente, ne doit pas être systématiquement corrigée en raison du risque d'aggravation de la rhabdomyolyse par accumulation intracellulaire du Ca^{++} .
- Les principales complications sont l'insuffisance rénale aiguë par hypovolémie et précipitation intratubulaire de myoglobine et l'ischémie des membres par compression des masses musculaires liée à l'augmentation de la pression intratissulaire.
- Le traitement repose sur la correction précoce et massive de l'hypovolémie et l'instauration d'une diurèse forcée avec alcalinisation des urines. L'hyperkaliémie menaçante, peu sensible aux thérapeutiques habituelles doit faire recourir aux méthodes d'épuration extrarénales.

INTRODUCTION

La rhabdomyolyse est un syndrome clinique et biologique lié à la destruction des fibres musculaires squelettiques dont le contenu est libéré dans le secteur circulant et les liquides extracellulaires. La gravité est variable, allant de l'élévation modérée et isolée de la créatine phosphokinase (CPK) à un tableau mettant rapidement en jeu le pronostic vital par hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë, coagulation intravasculaire disséminée et désordres hydroélectrolytiques majeurs. Si la cause la plus connue est la compression prolongée des membres, il faut y penser dans des situations aussi diverses que les déficits enzymatiques, les infections sévères, les intoxications, la prise de certains médicaments (hypocholestérolémiants)...

PHYSIOPATHOLOGIE

Atteinte musculaire

La répartition normale des ions intra- et extracellulaires dépend de trois facteurs [1] : l'intégrité de la membrane cellulaire ; la pompe à Na^+/K^+ -ATPase dépendante consommant de l'énergie et sensible à l'hypoxie et/ou l'ischémie ; l'équilibre osmotique transmembranaire. L'altération isolée ou concomitante de ces facteurs va conduire à la destruction de la membrane musculaire avec pour conséquences :

- le passage intracellulaire massif de Na^+ à l'origine d'un œdème cellulaire et séquestration très importante de liquide à partir du secteur vasculaire avec hypovolémie efficace ;
- l'accumulation intracellulaire de Ca^{++} dont la concentration peut atteindre plus de dix fois les valeurs normales, parfois détectable à l'IRM, à la scintigraphie au technetium 99 ou aux ultrasons [2] ;

- la libération massive de K^+ dans le secteur plasmatique exposant au risque de troubles du rythme cardiaque, aggravés par l'hypovolémie, l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie ;
- la libération d'acide lactique et d'autres acides organiques induisant une acidose métabolique avec acidurie, facteur de précipitation de myoglobine dans le tubule rénal et de myoglobine. La myoglobinurie apparaît quand 100 g de tissu musculaire sont détruits. À partir de 200 g, les urines sont colorées en rouge brun ;
- la libération de thromboplastine tissulaire en grande quantité pouvant générer des troubles de la coagulation et de la CPK pouvant atteindre des concentrations extrêmement élevées (plusieurs centaines de milliers d'unités) ; cette enzyme n'a aucune toxicité mais elle est un marqueur de la gravité de la rhabdomyolyse [1].

Atteinte rénale

Elle est liée à plusieurs facteurs [1] [2]. Si la myoglobine exerce une toxicité rénale directe, elle n'est pas suffisante à elle seule pour induire l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Expérimentalement, en l'absence d'hypovolémie, l'administration de myoglobine ne provoque pas d'IRA. Ainsi, quelle que soit la cause de la rhabdomyolyse, il faut la conjonction de l'hypovolémie, de l'ischémie rénale (vasoconstriction) et de l'acidose qui favorise la précipitation de la myoglobine dans le tubule rénal [3]. L'étude histologique révèle habituellement une nécrose tubulaire associée à la présence de cylindres de myoglobine [1].

CAUSES

Aucune classification n'est satisfaisante étant donné leur caractère disparate et l'intrication fréquente des mécanismes de la rhabdomyolyse quand ils sont connus. La plus récente a été exposée dans une conférence d'actualisation [4].

Rhabdomyolyse d'origine ischémique

La compression prolongée des membres (écrasement, ensevelissement, incarcération...) entraîne une ischémie musculaire qui va s'ajouter aux lésions tissulaires directes (*crush syndrome*) [5]. Il faut en rapprocher l'ischémie aiguë des membres par oblitération artérielle, la compression des masses musculaires au cours des comas, de certaines postures anesthésiques (position genu-pectorale, lithotomie, chirurgie bariatrique) [6] [7] ou lors de l'immobilisation prolongée. L'ischémie provoque l'effondrement des réserves en ATP et la faillite des pompes ATPase dépendantes avec accumulation intracellulaire de Na^{++} et Ca^{++} . L'activation de la phosphorylase A par le Ca^{++} conduit à la production de lysophospholipides, de leucotriènes et de prostaglandines favorisant la destruction membranaire et l'installation d'un cercle vicieux : la formation de radicaux libres, la libération de cytokines aggravent la réaction inflammatoire et augmentent l'œdème cellulaire, générant une élévation de la pression interstitielle et une majoration de l'ischémie [8] [9]. Lors de la reperfusion, la production accrue de radicaux libres majore les lésions cellulaires et on constate le passage du contenu cellulaire dans la circulation générale (potassium, phosphore, CPK...) qui contribue à exporter l'atteinte initiale vers d'autres organes : cœur, poumon (SDRA), foie, concourant à l'apparition du syndrome de défaillance multiviscérale [8] [9].

Le déséquilibre prolongé entre apports et besoins en énergie, lors des exercices musculaires intenses, peut induire une rhabdomyolyse. D'autres facteurs y sont fréquemment associés comme les conditions climatiques particulières, une déshydratation ou un défaut de dissipation thermique [2] [10]. Ainsi, l'hyperthermie d'effort, le coup de chaleur surviennent le plus souvent après un effort musculaire intense et prolongé (marathonien) [2]. Il faut en associer les contractures musculaires rapprochées des dystonies, des états d'agitation, de l'épilepsie, du tétanos, de l'hyperthermie maligne ou de certaines intoxications (strychnine, imipramine, éthylène glycol...) [2]. La cocaïne, par ses effets vasoconstricteurs puissants, responsables d'une ischémie musculaire avec intolérance à l'effort physique, est à l'origine de cas de rhabdomyolyses rapportés par divers auteurs [14] [15].

Rhabdomyolyse par atteinte directe de la membrane et/ou de la fibre musculaire

Dans certaines circonstances, le terrain favorise la survenue d'une rhabdomyolyse. Ainsi, chez l'alcoolique chronique, les molécules d'éthanol s'interposent entre les deux couches phospholipidiques de la membrane, fragilisant sa structure et conduisant à une myopathie alcoolique intéressant le muscle squelettique et cardiaque [11]. De nombreuses situations vont exposer l'alcoolique chronique au risque de rhabdomyolyse (coma éthylique, delirium tremens, convulsions, syndromes infectieux, déplétions électrolytiques

diverses...). Les neuroleptiques possèdent une myotoxicité directe probablement liée à une anomalie de la perméabilité membranaire au Ca^{++} dans le muscle strié. La rhabdomyolyse est fréquente au cours du syndrome malin des neuroleptiques qui s'accompagne d'une augmentation de la thermogénèse musculaire par l'hypertonie, d'un blocage dopaminergique, d'hypovolémie et de déshydratation [12] [13]. Des épisodes de rhabdomyolyse ont été décrits chez l'héroïnomane en dehors du coma ou des convulsions, probablement en raison d'une toxicité musculaire directe [14]. Parfois aucun terrain favorisant n'est constaté. Ainsi, l'électrocution par haut voltage peut se compliquer d'une rhabdomyolyse chez environ 10 % des sujets qui survivent. Elle serait liée à la rupture de la membrane du sarcolemme, la perte de la fonction « barrière » autorisant l'influx massif de Ca^{++} [2]. L'intoxication par la caféine, la théophylline, les amphétamines ou les psychodysléptiques s'accompagne d'une rigidité musculaire, d'une hyperthermie, et de convulsions expliquant la rhabdomyolyse [15]. Parmi les médicaments largement utilisés, les fibrates et les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) sont fréquemment à l'origine d'une rhabdomyolyse. Les patients traités pas statines souffrent d'une myosite chronique dans 1 % des cas. En 2001, la cêrivastatine a été retirée du marché en raison de 100 décès attribués à une rhabdomyolyse. Celle-ci peut survenir dès les premières semaines de traitement ou plusieurs mois ou années après. Il existe souvent des facteurs de risque associés tels que les fortes doses, l'âge avancé, le sexe féminin, une insuffisance rénale ou hépatique, un diabète sucré et des médicaments concomitants, fibrates, macrolides, digoxine... Les statines interféreraient avec la production d'ATP par diminution de concentration en coenzyme Q et altérant la mitochondrie [16]. D'autres médicaments peuvent être impliqués dans la survenue d'une rhabdomyolyse : cyclosporine, itraconazole, zivodudine, colchicine... En réanimation, l'utilisation de propofol à des doses supérieures à $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ peut induire le « syndrome de perfusion du propofol » associant acidose métabolique, insuffisance cardiaque et rhabdomyolyse par défaillance des processus oxydatifs mitochondriaux [17] [18].

Rhabdomyolyse et myopathies héréditaires

L'hyperthermie maligne [19] est liée à une altération génétique portée par le chromosome 19 se transmettant sur un mode autosomique dominant dans 50 % des cas. Son incidence est rare (1/100 000 anesthésies) avec des régions d'endémie. Elle survient au décours d'une anesthésie générale comportant le plus souvent halothane et suxaméthonium et réalise un tableau d'hypercatabolisme cellulaire intense et brutal avec augmentation intramyocytaire massive de Ca^{++} , liée à une anomalie du canal calcique, du récepteur à la ryanodine ou des deux. Se produit alors une contracture musculaire généralisée avec hyperproduction de chaleur, rhabdomyolyse et troubles métaboliques (acidose, hyperkaliémie...) sévères. La myopathie de Duchenne, les myotonies peuvent se révéler par une rhabdomyolyse spontanée ou après administration de suxaméthonium [2]. Les crises dystoniques intenses s'accompagnent souvent d'une élévation des CPK. Certaines anomalies du métabolisme des hydrates de carbone comme la maladie de McArdle (déficit en myophosphorylase), de Tarui (déficit en phosphofructokinase) ou le déficit en phosphoglycérate mutase peuvent s'accompagner d'une rhabdomyolyse.

Rhabdomyolyse et désordres hydroélectrolytiques

Bien qu'une rhabdomyolyse ait pu être décrite au cours de l'hypophosphatémie chronique, de l'hyponatrémie, ou lors de sa correction, la cause la plus fréquente est l'hypokaliémie chronique telle qu'on peut la constater au cours de traitements par diurétiques, lors des vomissements incoercibles de la grossesse ou après ingestion prolongée de réglisse. Il est important de considérer que la déplétion potassique peut coexister avec un kaliémie normale voire élevée. Des épisodes de rhabdomyolyse ont été constatés aussi au cours des états hyperosmolarité ou après administration massive de mannitol chez les traumatisés crâniens [1] [2].

Rhabdomyolyse de mécanisme inconnu

Les infections sévères s'accompagnent d'une rhabdomyolyse dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale [20]. Il est probable que l'endotoxine bactérienne ait une toxicité directe sur le muscle, et la fréquence des myalgies au cours du sepsis est un argument en faveur de cette hypothèse. En dehors de certains médicaments ou toxiques déjà évoqués, la plupart des autres (paracétamol, nifédipine, benzodiazépines, méthadone, lithium...) agissent par un mécanisme inconnu dans lequel la rhabdomyolyse n'est qu'un élément parmi d'autres [15]. Enfin, la rhabdomyolyse peut entrer dans le tableau clinique de situations aussi variées que l'état de mal asthmatique, le diabète insipide, l'hypo- ou l'hyperthyroïdie [1] [2].

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Signes cliniques

Le syndrome musculaire est d'intensité variable. Le *crush syndrome*, entrant souvent dans un cadre de polytraumatisme, en est la forme majeure : les aponévroses musculaires étant inextensibles, le tableau évolue en quelques heures vers le « syndrome des loges » avec œdème extensif des masses musculaires, signes d'ischémie cutanés, musculaires et paralysies sensitivo-motrices par élévation de la pression intratissulaire [5]. Quand elle atteint 40 mmHg, le refroidissement de la peau et la disparition des pouls imposent la réalisation d'aponévrotomies de décharge. L'hypovolémie et l'état de choc sont la règle, s'accompagnant d'une hyperventilation témoin de l'acidose métabolique et de troubles neuropsychiques. Dans la rhabdomyolyse non traumatique, la triade classique associant douleurs musculaires, fatigue et urines foncées n'est pas toujours complète [4]. Les masses musculaires les plus souvent concernées sont celles des mollets et le bas du dos avec une tension et un gonflement douloureux. En fait, dans 50 % des cas, on n'observe ni douleurs musculaires, ni fatigue, le seul signe étant la coloration anormale des urines. Ainsi, la rhabdomyolyse doit-elle être systématiquement recherchée dans un contexte exposant à sa survenue.

Le syndrome urinaire est fait d'une coloration rouge des urines, noircissant à la lumière, quand la myoglobinurie est importante. Avant toute coloration des urines, la myoglobine peut être détectée dans les urines par les bandelettes à l'orthotoluidine. Quand il n'y pas d'hémoglobinurie associée, la recherche est positive pour une concentration de myoglobine de 5 à 10 mg · L⁻¹. Un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic car la myoglobine fixée à une protéine de transport, n'est filtrée par le rein qu'à partir d'une concentration plasmatique de 230 mg · L⁻¹ avec un seuil rénal de réabsorption de 15 mg · L⁻¹ et, de plus, la myoglobinurie peut être transitoire. Elle n'est donc pas indispensable au diagnostic, surtout en présence d'une anurie.

Signes biologiques

L'élévation des CPK est le témoin le plus sensible de l'atteinte musculaire. Le pic de concentration se situe au troisième jour suivant le traumatisme. On parle de rhabdomyolyse quand la concentration sérique atteint 1 000 UI/l ; elle est modérée pour 7 000 UI/l et sévère quand le chiffre dépasse 16 000 UI/l avec un risque important d'insuffisance rénale. Lors des grands traumatismes du bassin et des membres inférieurs, des taux dépassant plusieurs centaines de mille UI/l ne sont pas exceptionnels. Il s'agit d'une élévation des isoenzymes CK-MM, mais la fraction MB peut être élevée sans atteinte myocardique. L'élévation importante des autres enzymes musculaires (transaminases, lactico-déshydrogénase) n'est pas spécifique. L'augmentation de la myoglobinémie dont la concentration sérique normale est inférieure à 18 mg · L⁻¹ n'est pas systématiquement recherchée. Il n'y a pas de relation entre l'élévation des CPK et celle de la myoglobine. Les perturbations ioniques et métaboliques sont fréquentes : l'hyperkaliémie est liée à la destruction musculaire, proportionnelle à son importance et aggravée par l'anurie ; l'hyperphosphorémie, conséquence de la myolyse, est associée à la libération d'autres acides organiques (acide lactique) induisant une acidose métabolique sévère ; l'acidurie qui en résulte est responsable de la précipitation intratubulaire de myoglobine ; l'hypocalcémie est un signe précoce dont la fréquence et l'importance sont parallèles à l'hyperphosphorémie ; elle est aussi liée à la diminution de synthèse rénale de 1,25(OH)₂ vitamine D, à l'accumulation intracytoplasmique de calcium et à la diminution de l'ATP intracellulaire. En dehors de situations précises (cf. infra), la correction par sels de calcium ne doit pas être systématique car l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca⁺⁺ aggrave la myolyse et induit la survenue d'une hypercalcémie dans 30 % des cas lors de la phase de récupération. L'hyperuricémie est liée à la libération des nucléotides intracellulaires et à l'IRA. Enfin, une CIVD peut accompagner la rhabdomyolyse mais elle est exceptionnellement sévère sur le plan clinique.

TRAITEMENT

La prise en charge d'une rhabdomyolyse revêt deux grands aspects : la prévention de l'IRA et le traitement des lésions locales.

Prévention de l'insuffisance rénale aiguë

La séquestration importante de liquide dans les masses musculaires nécrosées conduit à une hypovolémie sévère, principal facteur d'IRA. Le remplissage vasculaire (RV) doit être le plus précoce possible [5] [21] (au moment de la désincarcération au cours de la rhabdomyolyse traumatique), car le risque d'apparition de l'IRA est parallèle au retard de correction de l'hypovolémie [21]. Il faut améliorer la perfusion tissulaire et provoquer une polyurie (diurèse minimale de 3 mL · kg⁻¹ · h⁻¹) pour éviter la formation de « rouleaux » intratubulaires de myoglobine. Le RV doit être massif (12 à 15 L/24 h chez le sujet jeune) et nécessite des

voies veineuses de gros calibre mises en place avant même la levée de l'ischémie. Cependant, cette attitude n'est pas anodine et expose, en raison de l'augmentation de la perméabilité capillaire, à une inflation hydrique extracellulaire et à la survenue de SDRA nécessitant une surveillance clinique et biologique étroite [21]. Si l'utilisation du Ringer lactate est proscrite, en raison de la présence de potassium, le choix des solutés à perfuser est controversé. Certains auteurs ont proposé un protocole de RV de 12 litres de sérum glucosé à 5 % contenant $110 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de NA, $70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de Cl et $40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de bicarbonate [21]. D'autres conseillent l'administration de sérum salé isotonique [22]. Le mannitol et le bicarbonate pour alcaliniser les urines sont considérés comme le traitement de référence dans la prévention de l'IRA ; cependant, il n'est pas prouvé que leur utilisation soit un bénéfice réel pour prévenir l'apparition de l'IRA et diminuer la mortalité [22]. Les diurétiques de l'anse comme le furosémide ne sont pas recommandés en raison de l'acidification des urines qu'ils provoquent [21]. L'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, a été proposé pour augmenter le pH urinaire mais expose au risque d'acidose métabolique [23]. L'hyperkaliémie détermine le pronostic vital ; la destruction des cellules musculaires est, à la phase initiale, le principal facteur de l'élévation de la kaliémie qui est contenue par la compression musculaire dont la levée, surtout si le RV n'a pas été entrepris, provoque son élévation brutale avec le risque cardiaque qu'on connaît. D'où la proposition par certains de mettre en place un garrot comme geste de sauvetage si le temps de compression a été long (< 9 h). Son traitement repose sur la diurèse forcée ou l'hémodialyse car les moyens habituels (glucose/insuline, résines échangeuses d'ions...) sont peu efficaces. Les sels de calcium peuvent temporairement stabiliser un trouble du rythme cardiaque lié à l'hyperkaliémie. Quand l'IRA est installée, il faut avoir recours aux techniques d'épuration extrarénale (hémodialyse, hémodiafiltration continue).

Traitement local

L'amputation sur place d'un membre peut être indiquée quand la désincarcération se révèle impossible ou trop longue, mettant en jeu le pronostic vital. Elle doit être aussi envisagée quand la durée de la compression dépasse neuf heures, ou si l'état infectieux et métabolique sont difficiles à contrôler.

L'aponévrotomie de décompression est toujours débattue car la peau, même contuse, offre une protection contre l'infection et l'acte chirurgical transforme une lésion fermée en lésion ouverte avec risque d'infection des masses musculaires nécrosées. L'excision de muscles nécrosés non infectés n'est jamais une urgence. L'aponévrotomie n'est indiquée que si la pression intratissulaire est supérieure à 40 mmHg ou quand elle dépasse d'au moins 30 mmHg la pression artérielle diastolique, entravant la vascularisation [5]. La seule indication d'aponévrotomie précoce est réservée aux patients dont le syndrome compartimental est lié à une ischémie d'amont. La décision d'aponévrotomie implique une infrastructure lourde avec une surveillance étroite et la possibilité de pansements fréquents, sous anesthésie générale, pour apprécier l'évolution locale et permettre une détersion efficace. La constatation d'un saignement au niveau des masses musculaires n'est pas le garant de la vitalité des muscles ; la distinction entre muscles nécrosés et vivants n'est faite que par la réponse musculaire à la stimulation électrique ou mécanique.

L'indication de l'antibiothérapie, surtout si le compartiment musculaire est ouvert, est débattue. Si la prophylaxie des infections à anaérobies fait l'objet d'un consensus, l'antibiothérapie dans l'infection secondaire du tissu sous-cutané n'est pas communément admise. La colonisation microbienne ne signifie pas infection et obligation d'entreprendre un traitement antibiotique. La crainte de sélection de germes multirésistants fait discuter quotidiennement le traitement sur la présence de signes généraux et les critères de gravité du sepsis. Ici plus qu'ailleurs, la détersion chirurgicale est un excellent moyen de combattre l'infection locale.

RÉFÉRENCES

- 1 Criddle LM. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition, and management. Crit Care Nurse 2003 ; 23 : 14-22.
- 2 Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis - an overview for clinicians. Critical Care 2005 ; 9 : 158-69.
- 3 Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, et al. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia and tubular obstruction. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 1066-74.
- 4 Adnet P, Forget AP, Halle I, et al. Rhabdomyolyses. In : Sfar, editor. Conférences d'actualisation. 38^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 1996. p. 365-79.
- 5 Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. Crit Care Clin 2004 ; 20 : 171-92.
- 6 Nobuyoki F, Shinji U, Kzushi S, et al. Traumatic rhabdomyolysis resulting from continuous compression in the

exaggerated lithotomy position for perineal prostatectomy. *Intern J Urology* 2002 ; 9 : 521-4.

7 Freitas Carvalho (de) DA, Valezi AC, Brito (de) EM, et al. Rhabdomyolysis after bariatric surgery. *Obes Surg* 2006 ; 16 : 740-4.

8 Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Eng J Med* 1991 ; 324 : 1417-22.

9 Kadambi A, Shalak TC. Role of leucocytes and tissue-derived oxidants in short-term skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 2000 ; 278 : 435-43.

10 Armstrong R, Warren G, Warren J. Mechanisms of exercise-induced muscle fiber injury. *Sports Med* 1991 ; 12 : 184-204.

11 Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989 ; 7 : 409-16.

12 Marsh SJ, Dolson GM. Rhabdomyolysis and acute renal failure during high-dose haloperidol therapy. *Ren Fail* 1995 ; 17 : 475-8.

13 Pezza M, Busiello L, Palmese S, et al. Rhabdomyolysis associated with respiratory infection in chronic psychiatric patients during neuroleptic treatment. *Minerva Anesthesiol* 2003 ; 69 : 591-6.

14 Melandri R, Re G, Lanzarini C, et al. Myocardial damage and rhabdomyolysis associated with hypoxic coma following opiate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996 ; 34 : 199-203.

15 Koppel C. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced rhabdomyolysis. *Med Toxicol* 1989 ; 4 : 108-26.

16 Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 539-40.

17 Coetzee JF, Coetzer M. Propofol on paediatric anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003 ; 16 : 285-90.

18 Betrosian AP, Papanikoleou M, Frantzeskaki F, et al. Myoglobinemia and propofol infusion [letter]. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 720.

19 Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998 ; 352 : 1131-6.

20 Betrosian A, Thireos E, Kofinas G, et al. Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 467-74.

21 Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 825-9.

22 Brown CV, Rhee P, Chan L, et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004 ; 56 : 1191-6.

23 Davidov T, Hong JJ, Malcynski JT. Novel use of acetazolamide in the treatment of rhabdomyolysis-induced myoglobinuric renal failure. *J Trauma* 2006 ; 61 : 213-5.