

# Approccio al bambino con iperCKemia e rabdomiolisi in pronto soccorso pediatrico

Melodie O. Aricò<sup>1</sup>, Paola Belleri<sup>2</sup>, Elena Cattazzo<sup>3</sup>, Lucia Del Vecchio<sup>4</sup>, Mauro Guariento<sup>2</sup>, Giuseppe Pagano<sup>5</sup>, Giovanna La Fauci<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Verona; <sup>3</sup>UOC Accettazione e Pronto Soccorso Pediatrico, AUOI Verona; <sup>4</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna; <sup>5</sup>UOC Pediatria a Indirizzo Critico e Patologia Neonatale, AOUI Verona

IperCKemia e rabdomiolisi sono le facce di una stessa medaglia. In età pediatrica, nella maggior parte dei casi, l'eziologia è di origine infettiva e a decorso favorevole. Tuttavia, la persistenza nel tempo di elevati valori di CK deve portare a sospettare cause genetiche/ereditarie che possono richiedere anche il coinvolgimento di altri specialisti. La rabdomiolisi, in particolare, rappresenta un'urgenza per la possibile evoluzione in insufficienza renale acuta che richiede un'appropriate gestione di fluidi e il trattamento aggressivo dei disturbi elettrolitici.

*HyperCKemia and rhabdomyolysis are sides of the same coin. In pediatric age, in most cases, the etiology is infectious in origin with a favorable course. However, the persistence of elevated CK values over time should lead to suspicion of genetic/hereditary causes that may also require the involvement of other specialists. Rhabdomyolysis is an urgent concern because of the possible evolution into acute renal failure requiring appropriate fluid management and aggressive treatment of electrolyte disorders.*

La misurazione delle creatinichinasi (CK) è una parte fondamentale della valutazione dei pazienti con debolezza muscolare, mialgia (sintomo di dolore muscolare e di discomfort), con miopatia e rabdomiolisi. Gli altri enzimi muscolari

che possono accompagnare o meno l'aumento delle CK sono AST, ALT, lattico deidrogenasi (LDH) e aldolasi. Talvolta, l'incremento delle CK può essere un riscontro accidentale, il cui significato deve sempre essere inserito all'interno del contesto clinico del bambino: può infatti comparire in pazienti senza sintomi muscolari o soltanto con sintomi minimi e aspecifici (crampi e spasmi muscolari, affaticamento) che non interferiscono significativamente con le attività quotidiane. In questo caso parliamo di "iperCKemia asintomatica" [Figura 1]. La storia clinica assume quindi un ruolo importante, al di là del semplice valore di laboratorio, per distinguere se siamo di fronte a un aumento di CK asintomatico o sintomatico [1].

## Cosa vuol dire iperCKemia?

Dalla letteratura si evince la difficoltà di definire un valore sicuramente patologico di CK per la grande variabilità nella popolazione asintomatica o paucisintomatica, correlata sia alla metodica di laboratorio sia a differenze interindividuali, legate al sesso e all'etnia. Nel 2010 la European Federation of Neurological Societies (EFNS) ha definito l'iperCKemia come un aumento del valore di CK > 1,5 volte il limite massimo considerando il range di laboratorio. Circa il 4% di soggetti con iperCKemia asintomatica o paucisintomatica ha una condizione nota come macroCK che consiste nella formazione di un complesso enzimatico (CK associato ad altri componenti) con massa molecolare elevata che, di conseguenza, avrà una minor clearance, determinando la persistenza prolungata di livelli elevati di CK a livello ematico. Sono stati descritti due sottogruppi di macroCK. Il tipo 1, nel quale le CK sono associate a immunoglobuline: si manifesta nell'1,2% della popolazione generale, per lo più non associata a malattie o solo saltuariamente a patologie autoimmuni. Il tipo 2, costituito da complessi di

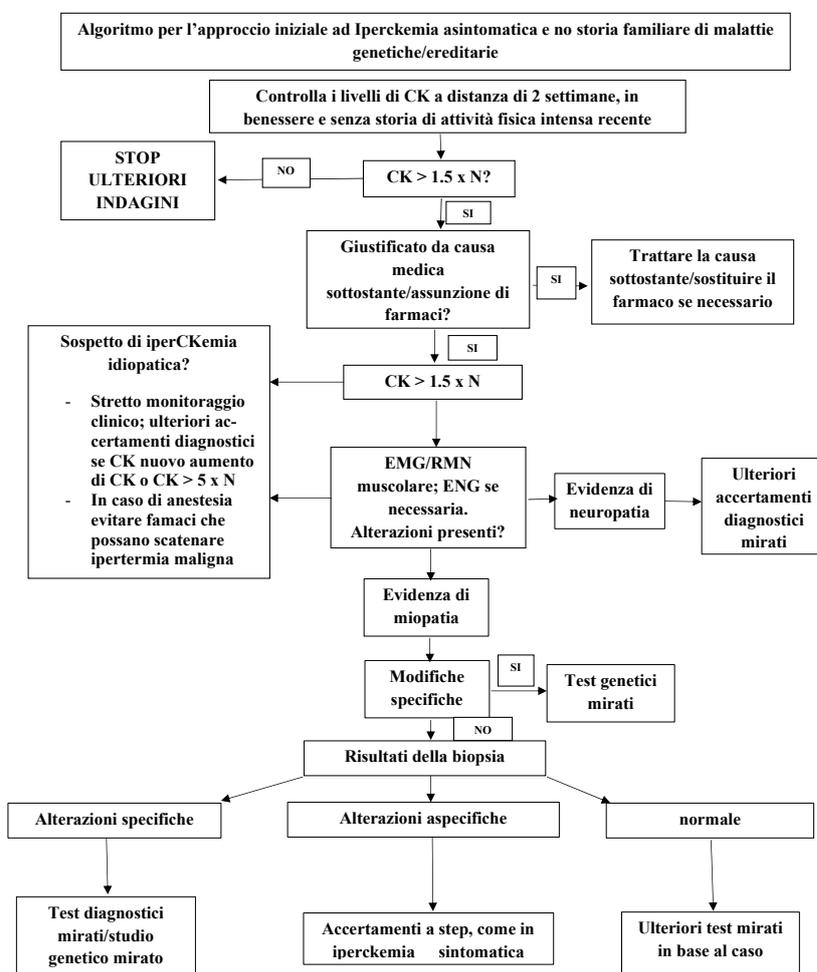


Figura 1. Approccio all'iperCKemia asintomatica.

### Box 1. Approccio al bambino con mialgia

- Caratteristiche: insorgenza, sede (localizzato o diffuso) e qualità del discomfort muscolare in relazione al tempo e alla risposta a stress metabolici come attività fisica intensa e digiuno (es. in soggetti non allenati subito dopo l'attività fisica suggestivo per miopatia, dopo 24-48 ore normali mialgie post esercizio fisico), febbre, esposizione al freddo, farmaci e anestesia.
- Precedenti e non riconosciute condizioni di debolezza prossimale, ptosi, oftalmoplegia, distonia, neuropatia e/o pseudoipertrofia muscolare.
- Video fatti a casa dai genitori (alterata funzione motoria come disturbi della marcia e postura, distonie e discinesia) possono aiutare nella valutazione di patologie neurologiche centrali sottostanti.
- Pigmenturia con mialgia non correlati con l'entità dello sforzo muscolare oppure precedenti episodi, anche isolati, di pigmenturia.
- Familiarità per malattie neuromuscolari, consanguineità nel sospetto di malattie metaboliche a carattere autosomico recessivo.
- Entità del dolore e iperCKemia: dolore lieve (malattia di McArdle, miopatie metaboliche, alcuni tipi di miosite, distrofia miotonica tipo II) dolore importante (es. distrofia facio-scapolo-omerale (FSHD), distrofinopatie, distrofia muscolare dei cingoli (LGMD-1C, 2A e 2I), distrofia miotonica tipo I).
- Assenza di dolore o dolore lieve e iperCKemia (es. malattia di Pompe).
- Distinzione delle mialgie dai crampi (principalmente di origine neurogena, ma possono essere anche sintomo di miopatie e disordini del SNC o durante il trattamento con alcuni farmaci).

CK e proteine non determinate che possono associarsi a neoplasie. Il dosaggio standard non distingue nei livelli di CK la componente dei complessi di macroCK, per cui la diagnosi differenziale fra le due forme richiede l'elettroforesi. Il tipo 1 e il tipo 2 si distinguono per una diversa affinità alla proteina G evidenziata alla cromatografia [1-3].

In età pediatrica il riscontro di iperCKemia può essere occasionale oppure nel contesto di una sintomatologia muscolare (mialgie e debolezza) [Box 1]. Le cause più frequenti sono le infezioni virali e le malattie del tessuto connettivo nella prima decade di vita, mentre traumi ed esotossine prevalgono nella seconda decade [4] [Tabelle 1-2].

#### Quando osservare?

In assenza di sintomi muscolari, con esame obiettivo neurologico negativo e storia clinica silente, il riscontro isolato di un aumento delle CK è da considerarsi, generalmente, di scarso significato. Con questi elementi e un valore dell'enzima < 1.000 UI/L può essere ragionevole ricontrollarne il dosaggio a distanza di circa due settimane per valutarne l'andamento.

#### Quando indagare?

Se abbiamo un paziente con alterazioni modeste delle CK ma con una sintomatologia clinica significativa, più o meno associata ad alterazioni neurologiche, sarà indicato eseguire ulteriori accertamenti: infatti se in patologie quali la distrofia muscolare di Duchenne le CK possono essere molto elevate (3.000-30.000 UI/L), in alcune neuropatie quali la malattia di Charcot-Marie-Tooth o nell'atrofia muscolare spinale l'incremento di CK potrà anche essere moderato (500 UI/L) [5-6]. Altri elementi clinici, indipendentemente dal valore di laboratorio, possono indurre a ulteriori approfondimenti per escludere la presenza di un quadro potenzialmente evolutivo verso la rabdomiolisi. Nel caso in cui i valori di CK siano invece > 1.000 UI/L, anche in assenza di sintomi suggestivi, si parla di rabdomiolisi.

#### La rabdomiolisi

Con un valore di CK > 1.000 UI/L, indipendentemente dal quadro clinico, siamo in presenza di una rabdomiolisi. L'aumento di CK può essere associato a mioglobinuria che, tuttavia, per la breve emivita della mioglobina (1-3 ore), non ne rap-

**Tabella 1. Cause acquisite di iperCKemia e rabdomiolisi**

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Infezioni virali                   | Influenza, parainfluenza, enterovirus, VZV, CMV, EBV Coxsackie, HIV, SARS-CoV-2   |
| Infezioni batteriche e protozoarie | Salmonella, <i>Streptococcus pyogenes</i> , brucella, malaria   |
| Trauma muscolare                   | Sforzi intensi o prolungati, trauma, convulsioni, iniezioni intramuscolari, incidenti, sindrome compartimentale, coma con immobilizzazione prolungata, elettrocuzione |
| Compromissione vascolare           | Ischemia, colpo di calore   |
| Farmaci                            | Statine, colchicina, macrolidi, ciclosporina, corticosteroidi, salicilati, antipsicotici, isotretinoina, litio, naltrexone, beta-bloccanti, antivirali, levetiracetam |
| Disidratazione                     | Ipopotassemia, iponatriemia, ipofosfatemia,   |
| Malattie endocrine                 | Ipo/ipertiroidismo, chetoacidosi diabetica, sindrome di cushing, Iperparatiroidismo   |
| Droghe, tossine                    | Amfetamine, eroina, marijuana, cocaina, CO, etanolo, veleno di serpente, multiple punture di vespe o calabroni  |
| Alimenti                           | Uova di quaglia, funghi, liquirizia   |
| Altre                              | Chirurgia, gravidanza, celiachia, macroCK, neoplasie  |

**Tabella 2. Cause ereditarie di iperCKemia e rabdomiolisi**

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Distrofie muscolari              | Distrofia di Duchenne, distrofia di Becker, disferlinopatia, sarcoglicanopatia   |
| Malattie del metabolismo         | Difetto di ossidazione degli acidi grassi, disordini mitocondriali, malattie da accumulo di glicogeno (es. glicogenosi V di McArdle, malattia di Pompe)                |
| Malattie infiammatorie           | Polimiosite, dermatomiosite, lupus eritematoso sistemico, poliarterite nodosa, sarcoidosi  |
| Miopatie congenite               | Miopatia legata al recettore della rianodina, miopatia associata alla selenoproteina N,  |
| Ipertermia maligna (canalopatie) | Anestetici volatili (es. alotano, isoflurano) e miorelassanti depolarizzanti (es. succinilcolina), caldo, esercizio (Mutazioni nei geni RYR1, ACE, ACTN3, CCL2 e CCR2) |
| Altre                            | Polineuropatie (malattia di Charcot-Marie-Tooth), tratto drepanocitico   |

presenta un segno patognomonico. Riconoscere precocemente la rabdomiolisi è estremamente importante per identificare i pazienti a rischio di danno renale (13-50% dei casi) e delle altre possibili complicanze quali la coagulazione intravascolare disseminata, la sindrome compartimentale e i disordini elettrolitici pericolosi per la vita [7].

### Epidemiologia

La maggior parte della letteratura sulla rabdomiolisi è tratta da studi sugli adulti. Non esistono dati univoci riguardanti l'incidenza nella popolazione pediatrica. La prevalenza è maggiore in soggetti maschi, di etnia afroamericana, di età inferiore a 10 anni o superiore a 60 anni e in persone con BMI superiore a 40.

Determinante, da un punto di vista epidemiologico, è stato, nel novembre 2006, uno studio retrospettivo che includeva 210 bambini trattati per rabdomiolisi tra il 1993 e il 2003 presso un pronto soccorso pediatrico di terzo livello [8]. Da questo studio emergevano differenze eziologiche con la popolazione adulta e un minore rischio di insufficienza renale acuta (IRA) in età pediatrica (incidenza del 5%) rispetto all'adulto [9].

### Eziologia e fisiopatologia

Dal punto di vista eziologico le cause di rabdomiolisi sono le medesime dell'iperCKemia [Tabelle 1-2] [Box 2]. La fisiopatologia della distruzione muscolare è analoga per eziologie diverse.

#### Box 2. Criteri RHABDO

Pensare a causa genetica quando sono presenti da uno a più criteri RHABDO:

- **R-recurrent:** episodi ricorrenti di rabdomiolisi post esercizio fisico
- **H-hyperCKemia:** iperCKemia che persiste per più di 8 settimane dopo un evento
- **A-accustomed:** esercizio fisico abituale
- **B-blood:** CK ematica > 50 volte la norma
- **D-drug:** ingestione di farmaci/integratori o altri fattori esogeni/endogeni che non possono spiegare la gravità della rabdomiolisi
- **O-other:** altri membri della famiglia affetti/altri sintomi legati allo sforzo fisico (es. crampi o mialgia)

### Danno muscolare ed effetti delle citotossine

La cellula muscolare è colpita sia da un danno diretto di membrana che, indirettamente, dalla deplezione energetica. Entrambi i meccanismi convergono verso l'aumento di calcio intracellulare che conduce alla morte cellulare. Alla necrosi delle fibre muscolari consegue il rilascio nel circolo di citotossine intracellulari (potassio, fosfati, mioglobina, CK e urati) che determinano il danno dell'endotelio capillare e favoriscono il passaggio di liquidi nel terzo spazio [10].

### Meccanismo dell'IRA

L'IRA associata a rabdomiolisi è dovuta a meccanismi quali l'ipovolemia, la mioglobinuria e l'acidosi metabolica. In particolare, durante la distruzione muscolare, il sequestro di liquidi intracellulari nel terzo spazio, conduce all'ipovolemia con conseguente IRA pre-renale. La mioglobina circolante determina danno renale con due meccanismi: induce uno stress ossidativo (ROS e perossidazione lipidica) e provoca ostruzione tubulare quando precipita, insieme all'acido urico, in corso di acidosi metabolica [10-11].

### Clinica

La classica triade della rabdomiolisi acuta include: mialgie, debolezza muscolare e urine scure ma è presente contempora-

neamente in meno del 10% dei casi [12]. Le mialgie sono il più comune e spesso l'unico sintomo in età pediatrica [4,13] e l'entità della mialgia non correla con il rialzo delle CK. All'esame obiettivo potremo rilevare tumefazione e talvolta alterazioni cutanee per la necrosi da pressione; i gruppi muscolari più frequentemente coinvolti sono i polpacci e la zona lombare. Meno frequentemente (< 5% dei casi), il segno clinico di esordio sono le urine scure (dal rosato, al color cola, al nero scuro).

Le manifestazioni sistemiche comprendono: malessere generale, febbre, tachicardia, nausea e vomito [14]. Per quanto la clinica specifica della rabdomiolisi possa essere assente o molto sfumata, sarà importante ricercare elementi clinici di eventuali cause sottostanti [4]:

- alterazioni neurologiche che possono suggerire esposizione a tossici o sostanze d'abuso;
- ptosi palpebrale, oftalmoplegia, pseudoipertrofia muscolare possono indicare una mitocondriopatia o una distrofia muscolare;
- epato-splenomegalia di origine infettiva (come EBV o CMV) o per patologie da accumulo (es. glicogenosi);
- lesioni cutanee: punture, morsi, segni di iniezione o di traumi;
- fenomeno del "second wind" o del "secondo fiato" tipico della glicogenosi di tipo V e IX nel quale se il paziente riduce lo sforzo dopo aver avvertito mialgie e rigidità aspettando che questi sintomi si attenuino potrà riprendere lo sforzo con maggiore efficacia. Ciò avviene perché così facendo si ha un passaggio dal metabolismo del glicogeno al metabolismo dei lipidi come fonte di energia;
- fenomeno dell'"out of wind" tipico della glicogenosi VII nel quale un eccesso di ingestione di glucosio porta a una riduzione della performance del paziente poiché in questo caso vi è un ridotto rilascio di acidi grassi liberi e corpi chetonici ai muscoli che rappresentano i substrati preferiti in questo tipo di malattie del metabolismo del glucosio;
- anemia emolitica associata tipica della glicogenosi VII, del deficit di fosfogliceratochinasi e 1,6-bisfosfato aldolasi.

### Complicanze

#### Precoci:

- alterazioni elettrolitiche: iperkaliemia e ipocalcemia a volte talmente gravi da esitare in aritmie e arresto cardiaco;
- epatiche: le proteasi muscolari circolanti determinano un danno epatico con aumento degli indici di funzionalità epatica.

#### Tardive (12-72h):

- renali: IRA con oliguria seguita dopo 1-3 settimane da comparsa di poliuria, in alcuni casi la fase oligurica può essere assente. L'IRA è più rara che nell'adulto e, a differenza di quest'ultimo, nel bambino non ci sono marker laboratoristici predittivi certi [4]. I fattori di rischio correlati con lo sviluppo di IRA variano nei diversi studi: alcuni riportano le elevate concentrazioni di creatinina, potassio e albumina plasmatiche [15], altri i livelli sierici di calcio, fosforo, potassio e acido urico [16]. L'entità dell'aumento delle CK sembrerebbe correlare con il rischio di IRA: per aumenti di CK > 5.000 UI/L l'incidenza di IRA sarebbe del 19%, mentre per livelli di CK < 5.000 U/L arriva all'8% [17];
- circolatorie: coagulazione intravascolare disseminata (CID) probabilmente per il rilascio di fattori procoagulanti;
- sindrome compartimentale: può essere sia la causa sia una conseguenza della rabdomiolisi e può comparire anche precocemente [14]. La valutazione clinica dovrà ricercare elementi di allarme quali pallore, estremità più fredde, polsi ipovalidi, parestesie e sensazione di tensione cutanea;
- acidosi metabolica, uremia e acidosi lattica in relazione all'ischemia.

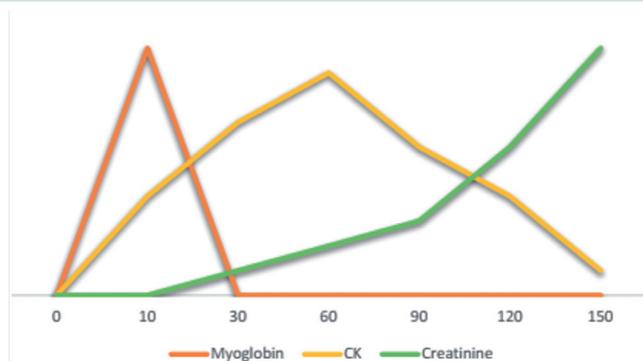


Figura 2. Andamento temporale (in ore) di mioglobina sierica, CK e creatinina rispetto all'evento iniziale.

**Diagnosi**

La diagnosi di rabdomiolisi è laboratoristica. Gli esami da richiedere in caso di sospetto clinico sono [12]:

- CK sieriche: > 1.000UI/L o > 5 volte il valore normale (incremento graduale nelle prime 12 ore dall'evento acuto, e picco a 2-5 giorni).
- stick urine positivo per sangue con esame microscopico negativo: l'esame delle urine rileva la presenza di mioglobina quando la sua concentrazione sierica supera 1,5 mg/dl, mentre le urine scure si hanno per concentrazioni di mioglobina urinaria > 100 mg/dl. Lo stick urine può evidenziare la presenza di proteine, cristalli di acido urico e cilindri granulari pigmentati (indice di danno tubulare);
- emocromo con formula, ricercando indici compatibili con un'infezione;
- creatinina, urea, AST e ALT, albumina, lattato, piruvato;
- sodio, potassio, fosfato, calcio totale e ionizzato (se ci sono anomalie elettrolitiche eseguire anche un ECG);
- troponina I e CPK-MB per la diagnosi differenziale con cause cardiache e nel sospetto di complicanze cardiache;
- PT, aPTT, fibrinogeno, D-Dimero: la CID è una complicanza tardiva della rabdomiolisi; pertanto, l'assetto coagulativo dovrebbe essere preso in considerazione in chi ha ricevuto una diagnosi tardiva o in caso di trombocitopenia o ancora in caso di condizioni cliniche particolari (es. veleno da morso di serpente) o molto compromesse;

- considerare che la ricerca della mioglobina su sangue e urine è associata a un alto tasso di falsi negativi, attesa la sua breve emivita (1-3h) [Figura 2] [18].

In caso di sospetti diagnostici specifici:

- esami per escludere cause autoimmuni;
- prelievo di un campione di sangue in EDTA per test genetici;
- aminoacidi urinari e plasmatici;
- acilcarnitine e carnitine plasmatiche [Figura 3] [19].

**Diagnostica strumentale**

Le indagini strumentali non sono richieste per la diagnosi di rabdomiolisi, ma fanno parte della diagnostica di II livello in caso di recidive, di mancata risoluzione o in caso di verosimile causa ereditaria. La biopsia non è quasi mai necessaria in acuto e, in questa fase, spesso fornisce alterazioni aspecifiche di danno muscolare, mentre il suo contributo può essere utile dopo almeno 3 mesi dalla risoluzione dei sintomi. L'elettromiografia (EMG), l'elettro-neuronografia (ENG) e la risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare possono dare utili contributi nella fase di convalescenza. Nei pazienti con ricorrenti episodi di rabdomiolisi indotta da esercizio fisico, il test da sforzo ischemico all'avambraccio, valutando la produzione di acido lattico e ammonio, può essere utile per l'identificazione dei difetti del metabolismo muscolare. Altre indagini diagnostico-strumentali mirate, dovranno essere effettuate anche in base alla presenza di stigmati extramuscolari (es. cardiomiopatia) [4,13].

**Trattamento della rabdomiolisi**

Non esistono consensus o linee guida e la maggior parte dei protocolli sono mutuati dall'esperienza maturata nella gestione delle vittime di sindrome da schiacciamento [20-21] [Figura 4]:

- stabilizzare il paziente secondo ABCDE;
- posizionare un accesso venoso periferico di grosso calibro o in alternativa due accessi venosi o un catetere venoso centrale;
- posizionare cardiomonitor con rilevazione della pressione arteriosa non invasiva;

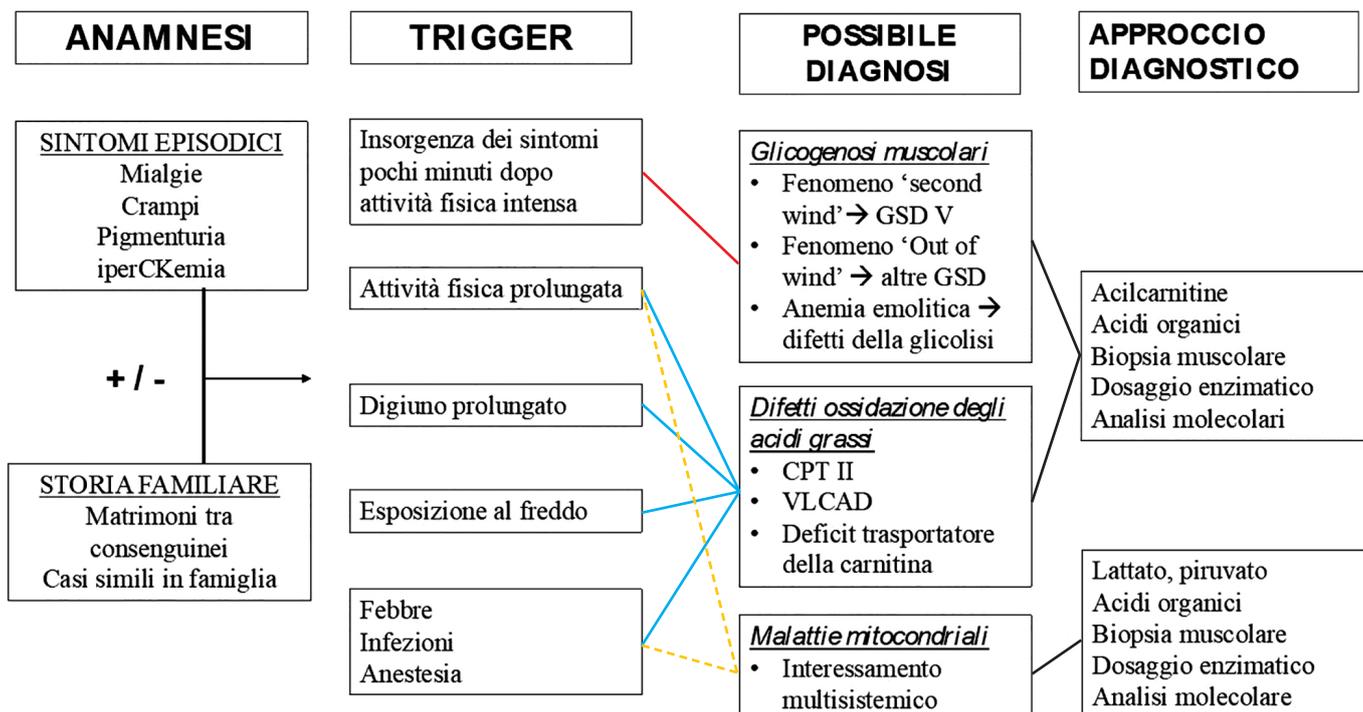


Figura 3. Rabdomiolisi da malattia metabolica: approccio al paziente.

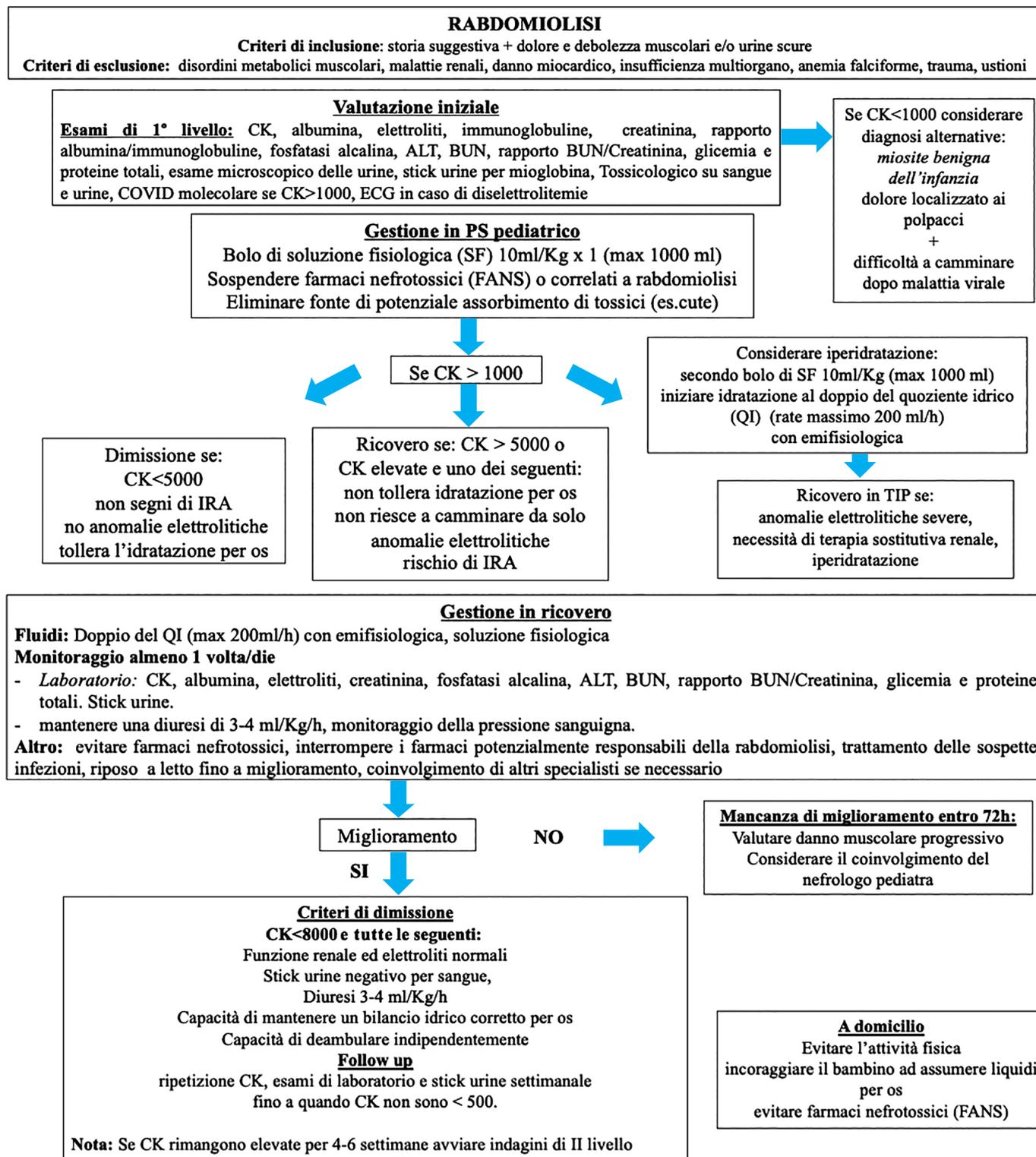


Figura 4. Algoritmo di gestione e trattamento in acuto della rabdomiolisi.

- mantenere infusione di liquidi (soluzione fisiologica) a 2 volte il mantenimento con attento monitoraggio del bilancio entrate/uscite ed esame urine;
- dosaggio di CK, sodio, potassio, calcio e fosfato, emogasanalisi, urea, creatinina e acido urico basali e poi regolarmente (1v/die). Le CK possono non raggiungere il picco fino a 12 ore dall'ingresso per l'evento acuto. Anche la funzionalità renale e gli elettroliti possono modificarsi progressivamente;
- consultare il team di malattie genetiche-metaboliche e nefrologia non appena la diagnosi è sospetta. Se si sospetta un avvelenamento (es. morso di serpente) consultare il centro antiveleni (CAV);

- allertare la TIP se ci sono gravi alterazioni elettrolitiche, trauma, coinvolgimento renale, coagulopatia o qualunque segno di instabilità del paziente;
- la "sindrome compartimentale" rappresenta un'emergenza chirurgica, per cui è essenziale un coinvolgimento precoce dei chirurghi per misurare la pressione compartimentale dell'arto e, se necessario, eseguire una fasciotomia;
- monitoraggio dei polsi centrali e periferici e della perfusione per individuare segni di sindrome compartimentale a livello dei muscoli;
- mantenere un adeguato precarico e output urinario (3-4 ml/kg/h) [21];
- obiettivo: mantenere il pH urinario > 6,5;

- individuare segni di impegno respiratorio legati sovraccarico di fluidi e all'edema polmonare associato;
- l'alcalinizzazione delle urine (bicarbonato di sodio 1-3 mmol/kg/die ev o per os in base alle condizioni cliniche del paziente) da dare in dosi divise ogni 4-8 ore, è da considerarsi solo se acidosi metabolica severa poiché può peggiorare l'acidosi intracellulare [10];
- la supplementazione di calcio in caso di ipocalcemia sintomatica (parestesie periorali o altri segni clinici);
- emodialisi o emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) sono necessarie in caso di insufficienza renale acuta. La CVVH è molto efficace nell'eliminare la mioglobina. Tuttavia, non è ancora chiaro il reale impatto del suo uso in acuto o nel prevenire la progressione del danno renale [22-24];
- supporto calorico adeguato alla patologia di base (per esempio MCT in caso di difetti dell'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena);
- dantrolene o bromocriptina in caso di ipertermia maligna.

### Conclusioni

La causa più comune di iperCKemia e rhabdmiolisi in età pediatrica è rappresentata dalle infezioni, soprattutto virali (miosite virale) sotto i 10 anni di età, ovvero da esercizio fisico e trauma nei bambini sopra i 10 anni. Il sintomo di presentazione più comune è la mialgia, mentre la pigmenturia è più rara. La diagnosi è sempre di laboratorio, proprio perché la sintomatologia è aspecifica. In presenza di rhabdmiolisi, l'obiettivo principale è prevenire l'IRA mediante idratazione con cristalloidi. Nei pazienti in cui il primo episodio di rhabdmiolisi si può ricondurre a infezioni, farmaci, traumi, in assenza di anamnesi positiva per mialgie o storia familiare di miopatie, non sono necessari ulteriori accertamenti diagnostici. Mentre i pazienti con più di un episodio di rhabdmiolisi, storia personale di mialgie o familiarità per miopatie dovrebbero essere sottoposti a una valutazione iniziale specifica che coinvolga anche il neurologo pediatrica e il genetista. ■

### Bibliografia

1. Kley RA, Schmidt-Wilcke T, Vorgerd M. Differential Diagnosis of HyperCKemia. *Neurology International Open*. 2018 2: E72-E83.
2. Galarraga B, Sinclair D, Fahie-Wilson MN, et al. A rare but important cause for a raised serum creatine kinase concentration: two case reports and a literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):186-8.
3. Wyness SP, Hunsaker JJ, La'ulu SL, et al. Detection of macro-creatinine kinase and macroamylase by polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration methods. *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20;412(23-24):2052-2057.
4. Szugye HS. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev*. 2020 Jun;41(6):265-275.
5. Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, Van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: Implications for statin therapy. *Am Heart J*. 2007 Oct;154(4):655-661.
6. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010 Jun 1;17(6):767-773.
7. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, et al. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem*. 2017 Aug;50(12):656-662.
8. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2119-2125.
9. Bersanini CL, Arrigoni S, Stringhi C, et al. Rhabdmiolisi in età pediatrica. *Medico e Bambino*. 2011;30:161-166.
10. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016 Jun 15;20(1):135.
11. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014 May 28;18(3):224.
12. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005 Apr;9(2):158-169.

13. Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child*. 2015 Aug;100(8):793-797.
14. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. 2009 Oct;67(9):272-283.
15. Dawley C. Myalgias and Myopathies: Rhabdomyolysis. *FP Essent*. 2016 Jan;440:28-36.
16. Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec;16(12):1072-1075.
17. Fernandez WG, Hung O, Bruno GR, et al. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med*. 2005 Jan;23(1):1-7.
18. Gupta A, Thorson P, Penmatsa KR, Gupta P. Rhabdomyolysis: Revisited. *Ulster Med J*. 2021 May;90(2):61-69.
19. Yazıcı H, Kalkan Uçar S. A Metabolism Perspective on Pediatric Rhabdomyolysis. *Trends in Pediatrics*. 2021;2:147-153.
20. Peiris D. A historical perspective on crush syndrome: the clinical application of its pathogenesis, established by the study of wartime crush injuries. *J Clin Pathol*. 2017 Apr;70(4):277-281.
21. Esposito P, Estienne L, Serpieri N, et al. Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):A12-A14.
22. Zhang L, Kang Y, Fu P, et al. Myoglobin clearance by continuous venous-venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: a case series. *Injury*. 2012 May;43(5):619-623.
23. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 15;(6):CD008566.
24. Lim YS, Cho H, Lee ST, Lee Y. Acute kidney injury in pediatric patients with rhabdomyolysis. *Korean J Pediatr*. 2018 Mar;61(3):95-100.