

CHOROBA ZALEWU WIŚLANEGO – CZY GROZI NAM KOLEJNA EPIDEMIA?

HAFF DISEASE – ARE WE THREATENED WITH ANOTHER EPIDEMIC?

Przemysław Paul¹, Katarzyna Kanclerz¹, Alicja Kubanek¹, Andrzej Bałasz², Marcin Renke¹

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny / Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland
Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych / Department of Occupational, Metabolic and Internal Diseases

² Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Chorób Wewnętrznych „El-Vita” Sp. z o.o. / Non-public Health Care Facility Internal Medicine Center “El-Vita” Ltd., Elbląg, Poland
Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Nefrologii i Stacją Dializ / Internal Medicine Department with the Nephrology Division and Dialysis Station

STRESZCZENIE

Choroba Zalewu Wiślanego (*Haff disease*) jest zespołem objawów spowodowanych rhabdomyolizą rozwiniętą po spożyciu niektórych gatunków ryb i skorupiaków. Patofizjologia choroby pozostaje nieznana. Jej ogniska epidemiczne były do tej pory odnotowywane w wielu regionach świata. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 38-letniego pacjenta, zawodowego rybaka, u którego wysunięto podejrzenie choroby Zalewu Wiślanego. Jako objawy choroby podawał rozlane bóle mięśniowe, ból głowy, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ciemne zabarwienie moczu oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Dominującymi nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych były podwyższone stężenia kinazy kreatynowej oraz kreatyniny w surowicy krwi. W trakcie hospitalizacji pacjent wymagał leczenia nerkozastępczego. W wyniku zastosowanego postępowania uzyskano poprawę kliniczną oraz laboratoryjną. Pacjenta wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym. Choroba Zalewu Wiślanego powinna być uwzględniana w diagnostyce różnicowej rhabdomyolizy. Kluczowe w postawieniu prawidłowej diagnozy jest szczegółowe badanie podmiotowe, a przede wszystkim istotne są pytania o ostatnio spożywane pokarmy oraz narażenie zawodowe. Med. Pr. 2021;72(5)

Słowa kluczowe: ostre uszkodzenie nerek, rhabdomyoliza, toksyna, ryba, rybacy, choroba Zalewu Wiślanego

ABSTRACT

Haff disease is a group of symptoms caused by rhabdomyolysis following ingestion of some species of fish and crayfish. Pathophysiology remains unknown. Outbreaks of the Haff disease have been reported in many regions of the world. In this article we present the case of a 38-years-old patient, professional fisherman, suspected of suffering from Haff disease. He developed symptoms of diffuse myalgia, headache, chest pressure, brown-colored urine and elevated blood pressure. Predominant laboratory abnormalities were elevated serum creatine kinase and creatinine concentrations. During hospitalization the patient required the renal replacement therapy. As a result of applied procedures, clinical and laboratory improvement was achieved. The patient was discharged home in good general condition. The Haff disease should be included in the differential diagnosis of rhabdomyolysis. Detailed medical interview, especially questions about recently consumed food and occupational exposure, is crucial in making a proper diagnosis. Med Pr. 2021;72(5)

Key words: acute kidney injury, rhabdomyolysis, toxin, fish, fishermen, Haff disease

Autor do korespondencji / Corresponding author: Przemysław Paul, Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, ul. Powstania Styczniowego 9b, 81-519 Gdynia, e-mail: ppaul@gumed.edu.pl
Nadesłano: 7 kwietnia 2021, zatwierdzono: 19 lipca 2021

WSTĘP

Choroba Zalewu Wiślanego, znana również pod nazwą choroby Haff (*Haff disease*), jest zespołem objawów spowodowanych rhabdomyolizą, która rozwinęła się w 24 godz. od spożycia niektórych gatunków ryb lub skorupiaków [1]. Nazwa pochodzi od niemieckiego tłumaczenia Zalewu Wiślanego (niem. *Frisches Haff*). To właśnie w okolicach Królewca (obecnie Kaliningrad,

niem. *Königsberg*) na przełomie lata i jesieni 1924 r. opisano pierwsze przypadki dolegliwości u pacjentów: bóle i sztywność mięśni z towarzyszącym im ciemnym zabarwieniem moczu. Nie obserwowano natomiast gorączki ani zaburzeń neurologicznych. Zauważono, że w wywiadzie pacjenci podawali niedawne spożywanie świeżych, ugotowanych ryb, m.in. miętusa (*Lota lota*), węgorza (*Anguilla anguilla*) i szczupaka (*Esox spp.*). Odnotowano kilka zgonów, jednak większość chorych

szybko powróciła do zdrowia [2]. W kolejnych latach obserwowano jedynie pojedyncze przypadki choroby, aż na przełomie lat 1932 i 1933 odnotowano ponad 1000 nowych zachorowań w rejonie Prus Wschodnich [3]. W późniejszym okresie podobne, choć mniejsze, epidemie opisywano m.in. w Szwecji oraz w Związku Socjalistycznych Republik Radzieckich [4]. W 1984 r. stwierdzono pierwszy przypadek choroby Haff na terenie Stanów Zjednoczonych, który wystąpił u pacjenta po spożyciu ryby Buffalo (*Ictiobus* spp.) [1]. Od roku 2000 coraz liczniejsze epidemie odnotowuje się w Chinach, w których za główne wektory rozprzestrzeniające schorzenie uważa się raki [5]. Chorobę Zalewu Wiślanego rozpoznawano ponadto w Brazylii po spożyciu ryb z rodzajów *Seriola* spp. oraz *Mycteroperca* spp. [6]. Również w Japonii opisano przypadek rybaka, u którego rhabdomyoliza wystąpiła krótko po spożyciu ryby *Lactoria diaphana* [7]. Na rycinie 1 przedstawiono mapę świata z zaznaczonymi regionami, w których odnotowano przypadki choroby Haff.

Etiologia schorzenia nie została do tej pory ustalona [8]. Podejrzewa się, że jest ono spowodowane rozpuszczalną w tłuszczach, termostabilną toksyną wytwarzaną przez glony, która ulega bioakumulacji w łańcuchu pokarmowym [9]. Przypuszcza się, że w rozwoju choroby istotną rolę odgrywają nieznane jeszcze predyspozycje indywidualne, gdyż objawy nie rozwijają się u wszystkich osób jednocześnie spożywających ryby lub raki z tego samego zbiornika wodnego [10]. Dotąd po II wojnie światowej na terenach polskich nie opisano ogniska epidemicznego choroby Zalewu Wiślanego. Biorąc jednak pod uwagę rosnącą liczbę przypadków oraz występowanie choroby na całym świecie, bardzo ważne wydaje się rozpowszechnienie wiedzy na temat tego schorzenia. Znajomość epidemiologii oraz objawów choroby Haff może pomóc we wczesnym ustaleniu rozpoznania oraz wdrożeniu odpowiedniego postępowania.

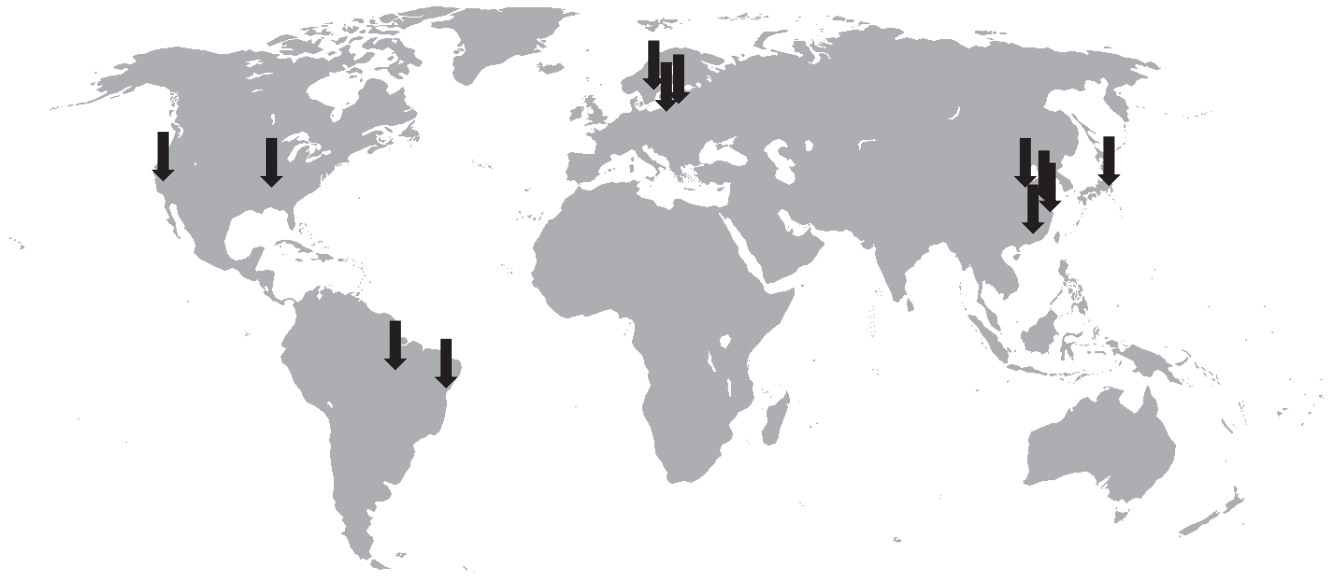
Największe prawdopodobieństwo zachorowania na tę chorobę dotyczy osób, które regularnie spożywają ryby lub skorupiaki. Jak pokazują badania skandynawskie, zawodowi rybacy konsumują średnio dwukrotnie więcej produktów pochodzenia morskiego niż ogół populacji, dlatego można ich zaliczyć do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania [11,12]. Szczegółowe badanie podmiotowe, w tym pytania o niedawno spożywane pokarmy, narażenie zawodowe, urazy, przyjmowane leki, wydają się mieć kluczowe znaczenie w diagnostyce różnicowej.

W niniejszej publikacji przedstawiono przypadek pacjenta, u którego wysunięto podejrzenie choroby

Zalewu Wiślanego. Zdaniem autorów informacja na temat wykonywanego przez pacjenta zawodu (rybak) pomogła doprowadzić na prawdopodobne rozpoznanie.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 38-letni, obciążony nadciśnieniem tętniczym (leczony przewlekłe preparatami amlodypiny, walsartanu, hydrochlorotiazynu oraz nebiwololu), zgłosił się do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) z powodu wartości ciśnienia tętniczego podwyższonych do 200/100 mm Hg, które obserwował od ok. 10 dni, z towarzyszącymi bólami mięśniowymi (głównie obręczy barkowej), bólami głowy, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej. Ponadto mężczyzna zgłaszał brunatne zabarwienie moczu. Nie gorączkował. Po okresie monitorowania w SOR, podczas którego zaobserwowano epizod hipotensji do 70/40 mm Hg z towarzyszącym zasłabnięciem, chorego przyjęto w trybie pilnym na oddział kardiologiczny. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracały: podwyższone stężenie kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK) 64270 U/l (przy normie 0–171 U/l), podwyższone stężenia kreatyniny 6,11 mg/dl, mocznika 118 mg/dl, obniżony szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) 27,1 ml/min, podwyższone stężenia aminotransferaz: alaninowa (*alanine aminotransferase* – ALAT) 815 U/l, asparaginianowa (*aspartate transaminase* – ASPAT) 2343 U/l, podwyższone stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) do 53 mg/l oraz prokalcytoniny (*procalcitonin* – PCT) 0,7 ng/ml. W badaniu ogólnym moczu opisano jego brunatne zabarwienie, stwierdzono proteinurię oraz erytrocyturię. Oznaczone testem wysoczulym stężenie troponiny T (*high-sensitivity troponin* – hsTnT) dwukrotnie było nieznacznie podwyższone (0,020 ng/ml i 0,021 ng/ml, przy normie <0,014 ng/ml). W elektrokardiogramie (EKG) nie stwierdzono cech ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Z uwagi na całość obrazu klinicznego rozpoznano u chorego ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury* – AKI) w przebiegu rhabdomyolizy o nieustalonej etiologii. W wywiadzie chory negował urazy, przyjmowanie nowych leków, suplementów diety, ziół, narkotyków, nadużywanie alkoholu. Podawał natomiast przyjmowanie niewielkich ilości płynów w ostatnim czasie pomimo pracy na kuterze rybackim w wysokich temperaturach otoczenia, a także spożywanie znacznych ilości ryb (>200 g dziennie od ponad 14 dni, poddawanych obróbce termicznej) różnych gatunków, głównie sandacza (*Sander lucioperca*),



Rycina 1. Regiony świata, w których opisano potwierdzone lub podejrzane przypadki choroby Zalewu Wiślanego [1,2,5,6,7,9]
Figure 1. Regions of the world where Haff disease has been reported or suspected [1,2,5,6,7,9]

okonia (*Perca fluviatilis*), węgorza (*Anguilla anguilla*) oraz leszcza (*Abramis brama*). Na oddziale pacjent otrzymywał płynoterapię 0,9% fizjologicznym roztworem soli (NaCl); z uwagi na oligurię forsowano diurezę furosemidem, podano puls metyloprednizolonu, włączono antybiotykoterapię empiryczną cefotaksymem. W wykonanym USG jamy brzusznej z patologii opisano powiększoną wątrobę o długości 170 mm, o podwyższonej echogeniczności (jak w stłuszczeniu), natomiast obraz nerek był prawidłowy. Z uwagi na utrzymywanie się oligurii, narastanie stężeń kreatyniny i mocznika oraz pogłębianie się kwasicy metabolicznej pomimo zastosowanego leczenia pacjentowi założono czasowy cewnik do prawej żyły udowej, a następnie przekazano chorego na oddział chorób wewnętrznych z pododdziałem nefrologii i stacją dializ w celu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Wykonano łącznie 12 zabiegów hemodializy (HD), kontynuowano sterydoterapię (metyloprednizolon, deksametazon), antybiotykoterapię (cefotaksym, amoksycylina z kwasem klawulanowym) i leczenie diuretyczne (furosemid); wyrównywano zaburzenia elektrolitowe. Rozszerzono diagnostykę w kierunku zakażenia wirusem ludzkiego nabytego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) [test HIV Ag/Ab (Combo) – wynik ujemny], zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C (antygen HBs, przeciwciała anti-HBc, anti-HCV – wyniki ujemne) oraz układowych chorób tkanki łącznej [ujemne wyniki następujących badań: przeciwciała przeciwdrdowe (*anti-nuclear antibodies* – ANA), przeciw cytoplazmie

neutrocytów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA), przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (*anti-glomerular basement membrane* – anti-GBM)]. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę kliniczną, wzrost diurezy; obserwowano obniżenie się stężenia kreatyniny (1,9 mg/dl) oraz mocznika (68 mg/dl); stężenia aminotransferaz powróciły do wartości prawidłowych. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym w 27 dobie hospitalizacji wypisano do dalszej opieki w trybie ambulatoryjnym.

OMÓWIENIE I WNIOSKI

Rabdomioliza to zespół zaburzeń klinicznych i biochemicznych, które powstają na skutek uszkodzenia i rozpadu mięśni szkieletowych. Jej przebieg może być łagodny (subkliniczny), z bezobjawowym wzrostem stężenia CK, lub może powodować zagrażające życiu powikłania, takie jak: AKI, martwica dużych grup mięśniowych, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC) [13]. W przypadku choroby Haff spektrum objawów oraz powikłań może być bardzo szerokie, rokowanie jest jednak w zdecydowanej większości dobre [10,14,15]. Opisano mimo to przypadki ciężkiego przebiegu choroby, które wymagały stosowania leczenia nerkozastępczego [5], a nawet doprowadziły do zgonu chorych w przebiegu niewydolności wielonarządowej [7,16]. Najczęstsze objawy zgłaszane przez pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Mogą one niekiedy naśladować ostry nieżyt

Tabela 1. Główne objawy kliniczne choroby Zalewu Wiślanego oraz częstość ich występowania [2,8,9,10,15]

Table 1. Main clinical symptoms of Haff disease and their incidence [2,8,9,10,15]

Objaw Symptom	Częstość występowania Incidence [%]
Ból mięśni / Myalgia	~100
Szttywność mięśni / Muscular stiffness	50–100
Allodynia / Allodynia	~50
Nudności albo wymioty / Nausea or vomiting	20–60
Ogólne osłabienie / Weakness	28–42
Ból w klatce piersiowej / Chest pain	10–45
Brązowe zabarwienie moczu / Brown-colored urine	10–40
Suchość w jamie ustnej / Dry mouth	4–50
Biegunka / Diarrhea	3–33
Ból brzucha / Abdominal pain	3–24

żołądkowo-jelitowy, z dominującymi nudnościami, wymiotami oraz biegunką [17].

Kryteria rozpoznania choroby Haff nie zostały do tej pory ujednolicone, natomiast najczęstszymi spotykanymi w literaturze są: bolesność mięśni szkieletowych (główne kryterium) ze spełnionymi 3 warunkami:

- dodatnim wywiadem w kierunku spożywania ryb/skorupiaków w przeciągu 24 godz. od wystąpienia objawów,
- znacznie podwyższone stężenie CK w surowicy (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy),
- izoforma sercowa CK (CK-MB) stanowiąca <5% całkowitego stężenia CK [8,9]. Część autorów przy rozpoznaniu choroby Zalewu Wiślanego pomija trzeci warunek [5,18].

Omawiany w niniejszym artykule pacjent podawał charakterystyczne objawy choroby Haff. Spożywał w przeciągu ostatnich 24 godz. ryby poddane obróbce termicznej. Spełniał ponadto drugi wymagany warunek dotyczący podwyższonego stężenia CK, dlatego wysunięto podejrzenie opisywanego schorzenia. Izofорма CK-MB nie była oznaczana w trakcie hospitalizacji.

Warto podkreślić, że w rodzinie pacjenta nikt nie rozwinął podobnych objawów pomimo spożywania wspólnych posiłków. Do tej pory nie zidentyfikowano indywidualnych czynników ryzyka rozwoju choroby Haff. Opisywany chory podawał w wywiadzie poprzedzającym wystąpienie objawów ciężką fizyczną pracę przy zbyt małej podaży płynów. Niektóre badania sugerują, że spożywanie alkoholu, intensywny wysiłek

fizyczny czy spożywanie wątrób raków mogą zwiększać ryzyko rozwoju rabdomiolizy po spożyciu ryb lub skorupiaków [14,19]. Ponadto zwiększona ilość spożywanych ryb/skorupiaków jest wprost proporcjonalna do zwiększonego ryzyka rozwoju rabdomiolizy [19].

Czynnik etiologiczny nie został do tej pory zidentyfikowany. W USA przebadano próbki ryb, które podejrzewano o wywołanie choroby Haff, w kierunku obecności takich toksyn jak: ciguatoksyna, saksitoksyna, mikrocystyna, nodularyna, organiczne fosforany, arsenik, brewetoksyna, tetrodotoksyna, kwas domoikowy, kwas okadaikowy, palitoksyna [2,9]. Wszystkie miały wynik negatywny. W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że maduramycyna w wysokich stężeniach może wywołać objawy przypominające chorobę Zalewu Wiślanego. Udowodniono jednak, że zawartość maduramycyny w skorupiakach występujących w środowisku naturalnym jest niewystarczająca do wywołania podobnych dolegliwości [20].

Epidemie choroby Haff wybuchają najczęściej w miesiącach letnich [5]. Opisywany pacjent zachorował na przełomie czerwca oraz lipca. Z uwagi na nieznaną etiologię choroby Zalewu Wiślanego nie istnieje leczenie przyczynowe. Kluczową rolę w terapii stanowi odpowiednie nawodnienie pacjenta – początkowo należy podawać 200–300 ml/godz. 0,9% roztworu NaCl, z ewentualnym zwiększaniem dawki w zależności od diurezy oraz stanu klinicznego chorego [21]. W leczeniu rabdomiolizy wskazana jest również alkalizacja moczu roztworem wodorowęglanu sodu [22]. Udowodniono ponadto skuteczność stosowania węgla aktywowanego oraz mannitolu u pacjentów z chorobą Haff [23]. Bardzo ważne jest prowadzenie dokładnej diagnostyki różnicowej i wykluczenie innych przyczyn rabdomiolizy, a także innych jednostek chorobowych wywołujących podobne dolegliwości, przede wszystkim OZW – zawsze należy wykonać EKG oraz zlecić pomiar stężenia TnT w surowicy.

Choroba Zalewu Wiślanego pozostaje tajemniczą jednostką chorobową o niejasnej etiologii i patogenezie. Z uwagi na rosnącą liczbę opisywanych przypadków na świecie ważne jest rozpowszechnianie wiedzy na jej temat. Choroba Haff powinna być uwzględniana w diagnostyce różnicowej przez lekarzy oddziałów ratunkowych, nefrologów, a także przez specjalistów medycyny pracy oraz medycyny morskiej i tropikalnej – szczególnie gdy pacjent powrócił z regionu, w którym opisywano ogniska epidemiczne występowania choroby Zalewu Wiślanego. Należy zaznaczyć, że choroba ta nie jest chorobą zawodową, a zatrucie doustne nie może być rozpatrywane w kontekście zatruc wymienionych w pkt 1

wykazu chorób zawodowych. Może jednak zostać uznana za chorobę związaną z pracą, ponieważ niektóre grupy zawodowe (np. rybacy, marynarze) są szczególnie narażone na zachorowanie z powodu specyficznej diety dostępnej na statkach. Ważna jest edukacja pracowników z grup wysokiego ryzyka o tej jednostce chorobowej. Kluczowe w postawieniu prawidłowej diagnozy jest badanie podmiotowe, a przede wszystkim istotne są pytania o spożywane ostatnio pokarmy oraz narażenie zawodowe. W celu ustalenia etiologii oraz patogenezы choroby wymagane jest prowadzenie dalszych badań klinicznych oraz toksykologicznych. W razie wykrycia serii podobnych przypadków należy powiadomić regionalną stację sanitarno-epidemiologiczną oraz rozpocząć dochodzenie epidemiologiczne.

PIŚMIENNICTWO

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Haff disease associated with eating buffalo fish-United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47(50):1091–3.
- Buchholz U, Mouzin E, Dickey R, Moolenaar R, Sass N, Mascola L. Haff disease: From the Baltic Sea to the U.S. shore. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(2):192–5. <https://dx.doi.org/10.3201/eid0602.000215>.
- Berlin R. Haff Disease in Sweden. *Acta Med Scand.* 1948; 129(6):560–72. <https://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1948.tb09326.x>.
- Solomon M. Haff disease. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):683.
- Chan TYK. The emergence and epidemiology of haff disease in China. *Toxins (Basel).* 2016;8(12):1–9. <https://dx.doi.org/10.3390/toxins8120359>.
- Bandeira AC, Campos GS, Ribeiro GS, Cardoso CW, Bastos CJ, Pessoa TL, et al. Clinical and laboratory evidence of haff disease – case series from an outbreak in Salvador, Brazil, december 2016 to april 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22(24):1–5. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.24.30552>.
- Shinzato T, Furusu A, Nishino T, Abe K, Kanda T, Maeda T, et al. Cowfish (*Umisuzume*, *Lactoria diaphana*) poisoning with rhabdomyolysis. *Intern Med.* 2008;47(9):853–6. <https://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0847>.
- Pei P, Li XY, Lu SS, Liu Z, Wang R, Lu XC, et al. The Emergence, Epidemiology, and Etiology of Haff Disease. *Biomed Environ Sci.* 2019;32(10):769–78. <https://dx.doi.org/10.3967/bes2019.096>.
- Diaz JH. Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease). *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(5):421–6. <https://dx.doi.org/10.3109/15563650.2015.1016165>.
- Huang C, Peng L, Gong N, Xue C, Wang W, Jiang J. A Retrospective Analysis of Crayfish-Related Rhabdomyolysis (Haff Disease). *Emerg Med Int.* 2019;2019:4209745. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/4209745>.
- Turunen AW, Suominen AL, Kiviranta H, Verkasalo PK, Pukkala E. Cancer incidence in a cohort with high fish consumption. *Cancer Causes Control.* 2014;25(12):1595–602. <https://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0464-5>.
- Svensson BG, Nilsson A, Jonsson E, Schutz A, Akesson B, Hagmar L. Fish consumption and exposure to persistent organochlorine compounds, mercury, selenium and methylamines among Swedish fishermen. *Scand J Work Environ Health.* 1995;21(2):96–105. <https://dx.doi.org/10.5271/sjweh.16>.
- Stompór T, Kochman P. Rabdomioliza. *Medycyna po Dyplomie [Internet].* 2015 Mar [cited 2021 Apr 07];03: [about 2 p.]. Available from: <https://podyplomie.pl/medycyna/17989,rabdomioliza>.
- Wu C, Zhou H, Gu W. Clinical characteristics of patients with Haff disease after eating crayfish. *World J Emerg Med.* 2019;10(3):156. <https://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.03.005>.
- He F, Ni J, Huang JA, Liu Y, Wu C, Wang J. Clinical features of Haff disease and myositis after the consumption of boiled brackish water crayfish: A retrospective study of 96 cases at a single centre. *Intern Emerg Med.* 2018;13(8): 1265–71. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-018-1870-6>.
- 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.* 2014;26(4):407–9. <https://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20140062>.
- Ahmad SC, Sim C, Sinert R. Elevated Liver Enzymes as a Manifestation of Haff Disease. *J Emerg Med.* 2019; 57(6):181–3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.08.007>.
- Guo B, Xie G, Li X, Jiang Y, Jin D, Zhou Y, et al. Outbreak of Haff disease caused by consumption of crayfish (*Procambarus clarkii*) in nanjing, China. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(5):331–7. <https://dx.doi.org/10.1080/15563650.2018.1529318>.
- Ma H, Wu J, Qin W, Lin C, Li D, Zha B, et al. Outbreak of Haff Disease along the Yangtze River, Anhui Province, China, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(12):2916–21. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2612.191186>.
- Gao X, Song X, Zuo R, Yang D, Ji C, Ji H, et al. Ionophore toxin maduramicin produces haff disease-like rhabdomyolysis in a mouse model. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):1–19. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17217882>.

-
21. Herman LL, Bies C. Haff disease: Rhabdomyolysis after eating buffalo fish. *West J Emerg Med.* 2014;15(6):664–6. <https://dx.doi.org/10.5811/westjem.2014.6.10.21794>.
22. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361(1):62-72. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0801327>.
23. Lv J, Zhou Q, Wang S, Wei F, Zhang X, Zhang L, et al. Efficacy of Active Charcoal and Mannitol in Patients with Haff Disease Caused by the Consumption of Crayfish (*Procambarus clarkii*): A Retrospective Cohort Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020; 2020:2983589. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/2983589>.