

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια από ραβδομύλυση

Εισαγωγή

Η ραβδομύλυση ευθύνεται για το 5-7% των οξέων νεφρικών βλαβών (ONB), όμως είναι πιθανό να είναι πολύ πιο συχνή. Το 16,5% των περιπτώσεων με ραβδομύλυση διαπιστώθηκε ότι συνοδεύεται από ONB, αν και άλλοι διαπίστωσαν υψηλότερη συχνότητα (33%), βέβαια σε ειδικό υλικό ασθενών που στην πλειοψηφία τους ήταν αλκοολικοί. Η μυϊκή βλάβη εκδηλώνεται με αύξηση των επιπέδων των μυϊκών ενζύμων στο αίμα όπως της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK), της αλδολάσης και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH). Η σοβαρή μυϊκή βλάβη συνοδεύεται και από αύξηση του K^+ και του P_i του ορού. Η διάγνωσή της είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί, αφού μόνο σε ποσοστό 60% των περιπτώσεων, το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι βοηθητικά. Έτσι είναι σκόπιμο σε κάθε περίπτωση ανεξήγητης ONB να μετρώνται τα επίπεδα της CPK με σκοπό να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί η μυοσφαιρινουρική ONB. Η διαπίστωση αυξημένης συγκέντρωσης CPK και μυοσφαιρίνης στο πλάσμα, επί απουσίας άλλων αιτιών που προκαλούν αύξηση των επιπέδων των ενζύμων αυτών, επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ραβδομύλυσης.

Περί μυοσφαιρίνης

Η μυοσφαιρίνη είναι μία αναπνευστική πρωτεΐνη, η οποία είναι μοναδική για τους σκελετικούς μύες και το μυοκάρδιο. Αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα με 153 αμινοξέα και στο μόριό της περιέχει σίδηρο και την προσθετική ομάδα της αίμης. Αποστολή της είναι να συνδέεται με το οξυγόνο, το οποίο

μεταφέρει στους σκελετικούς μύες και τις λείες μυϊκές ίνες, διαμέσου των μυϊκών κυττάρων. Έχει $MB=17.800$ και στο πλάσμα συνδέεται ελαφρά με μία α_2 -σφαιρίνη. Οι σκελετικοί μύες περιέχουν μιοσφαιρίνη σε ποσότητα πάνω από 5 mg/gr ξηρού βάρους τους, με αποτέλεσμα σε εκτεταμένες βλάβες να απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μεγάλες ποσότητες μιοσφαιρίνης. Η μέγιστη συνδετική ικανότητα του πλάσματος για την μιοσφαιρίνη είναι 20 mg/dl και ο νεφρικός ουδός για το μόριό της είναι τα 21 mg/dl . Μιοσφαιρινουρία δεν μπορεί να διαπιστωθεί αν τα επίπεδα της μιοσφαιρίνης στο πλάσμα δεν ξεπεράσουν τα $1,5 \text{ mg/dl}$, ποσότητα που αντιστοιχεί σε λύση 100 gr σκελετικού μύος. Πάντως η μιοσφαιρινουρία γίνεται αντιληπτή οπτικά όταν στα ούρα περιέχονται πάνω από 100 mg/dl μιοσφαιρίνης. Τα επίπεδα αυτά εξαρτώνται από την ποσότητα της μιοσφαιρίνης που απελευθερώνεται από τους μύες, τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα, το βαθμό σύνδεσής της με τα λευκώματα στο αίμα, τη σπειραματική διήθηση και τη ροή των ούρων. Όταν τα επίπεδα της μιοσφαιρίνης στο αίμα είναι αυξημένα ο ορός συνεχίζει να είναι καθαρός (ξανθοχρωματικός), ενώ τα ούρα γίνονται σκοτεινόχρωμα (σαν κονιάκ), διότι η μιοσφαιρίνη μετατρέπεται σε μεθμιοσφαιρίνη. Το γεγονός αυτό αποτελεί σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο της μιοσφαιρινουρίας από την αιμοσφαιρινουρία, όπου ο ορός είναι χρωματισμένος (ροζέ), ενώ τα ούρα έχουν φυσιολογικό χρώμα.

Η μιοσφαιρίνη στο πλάσμα έχει χρόνο ημιζωής 1-3 ώρες και εξαφανίζεται μέσα σε 6 ώρες, οπότε η διάγνωση της ραβδομύωσης μπορεί να μην επιβεβαιωθεί αν η μυϊκή βλάβη είναι παροδική και όχι παρατεταμένη και αν ο ασθενής δεν επισκεφτεί σύντομα γιατρό, δηλαδή πριν να εγκαταστήσει ONB. Φυσικά με τον όρο μεταβολισμός εννοείται, τόσο η αποβολή της μιοσφαιρίνης δια των νεφρών, όσο και ο μεταβολισμός της σε χολερυθρίνη.

Αίτια ραβδομύωσης

Μετά την πρώτη αναφορά στην ONB από ραβδομύλωση που περιγράφηκε σε ασθενείς κατά τον 2^ο Παγκόσμιο Πόλεμο στη Μ. Βρετανία, διαπιστώθηκε ότι η αιτιολογία της είναι πολυποίκιλη. Οι κυριότερες αιτίες ραβδομύλωσης είναι η συμπίεση μελών του σώματος (λόγω της τοπικής ισχαιμίας που προκαλείται), η εκτεταμένου βαθμού σύσπαση των μυών λόγω ανεξέλεγκτων σπασμών, η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλης, η πολυμυοσίτιδα, η θερμοπληξία, η έντονη άσκηση (μαραθωνοδρόμοι), η υποκαλιαιμία, ιογενείς και άλλες λοιμώξεις. Τα διάφορα φάρμακα περιλαμβανομένης και της αιθυλικής αλκοόλης θεωρείται ότι καλύπτουν το 81% των αιτιών της ραβδομύλωσης.

Μυοσφαιρινουρία σε λοιμώξεις Η ραβδομύλωση έχει διαπιστωθεί και σε λοιμώδεις νόσους από βακτηρίδια (τύφου, σιγγέλα κ.ά) ή ιούς (γρίπης, Coxsackie, ερπητοϊοί). Αυτή πιθανώς οφείλεται είτε σε άμεση τοξική επίδραση των βακτηριδίων στους μύες ή στις αιμοδυναμικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά την σήψη, οπότε στις καταστάσεις αυτές το αίμα φεύγει από τους μύες και πηγαίνει στα ζωτικά όργανα, με αποτέλεσμα την μυική νέκρωση.

Στη γρίπη είναι πιθανό η μυοσφαιρινουρία να οφείλεται σε απ' ευθείας επίδραση του ιού στις μυικές ίνες ή έμμεσα σε ανοσολογικό μηχανισμό.

Φλεγμονώδεις μυοπάθειες Στη μυοσίτιδα η συχνότητα ύπαρξης μυοσφαιριναιμίας και ο βαθμός της εξαρτώνται από τη δραστηριότητα της νόσου. Σε ορισμένους ασθενείς η μυοσφαιριναιμία προηγείται της αύξησης των ενζύμων (SGOT, LDH, CPK), ενώ με την ύφεση της νόσου, τα επίπεδα της μυοσφαιρίνης επανέρχονται στα φυσιολογικά πριν η δραστηριότητα των ενζύμων αυτών επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε μία μελέτη με 21 ασθενείς με δερματομυοσίτιδα και άλλους 21 με πολυμυοσίτιδα διαπιστώθηκε αύξηση της μυοσφαιρίνης στο αίμα στα 2/3 των πρώτων και στο 52,4% των τελευταίων, όταν η νόσος τους ήταν σε δραστηριότητα και πριν λάβουν κορτικοειδή. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η μυοσφαιριναιμία εξαφανίζεται πριν τα μυικά ένζυμα επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Φαρμακευτική ραβδομύλωση Η φαρμακευτική ραβδομύλωση είναι πολύ συχνή αν και συνήθως δεν αναγνωρίζεται και διαφεύγει της προσοχής μας. Συμβαίνει σε υπερδοσολογία φαρμάκων και πρέπει να την υποψιάζεται κανείς σε κάθε δηλητηριασμένο ασθενή, έτσι ώστε να αναγνωρίζονται και αντιμετωπίζονται επιθετικά οι πολύ επικίνδυνες επιπλοκές τους (υποκαλιαμμία).

Ραβδομύλωση από κοκαΐνη Οι Roth και συν. μελέτησαν 39 ασθενείς με ραβδομύλωση από κοκαΐνη και διαπίστωσαν ONB από μυσσοφαιρίνη στους 13 (33%), από τους οποίους οι 6 κατέληξαν. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη διαπιστώθηκε στους 7 από τους 13 με ONB. Από τους ασθενείς με ONB οι 7 έγιναν ολιγουρικοί και οι 8 χρειάστηκαν αιμοκάθαρση. Η ONB από ραβδομύλωση από κοκαΐνη γίνεται με άγνωστο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Είναι πιθανό η ξαφνική παρουσία κοκαΐνης στους σκελετικούς μύες και η επακόλουθη αγγειοσύσπαση να προκαλούν ραβδομύλωση λόγω ιστικής ισχαιμίας ή τοξικής επίδρασης της κοκαΐνης στο μεταβολισμό των γραμμωτών μυών. Βέβαια και η κακοήθης υπερθερμία που προκαλείται από την κοκαΐνη μπορεί να αποτελεί έναν επίσης σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα για τη ραβδομύλωση. Επίσης η ραβδομύλωση ίσως προδιαθέτει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, διαμέσου απελευθέρωσης ιστικής θρομβοπλαστίνης και άλλων ενεργοποιητών του καταρράκτη της πήξης. Η παρουσία της ενδαγγειακής πήξης φαίνεται να επιβαρύνει κατά πολύ την πρόγνωση, αφού οι 6 από τους ασθενείς με ONB των Roth και συν. που έκαναν ενδαγγειακή πήξη κατέληξαν. Βέβαια είναι περιττό να τονιστεί ότι η θεραπεία με φρέσκο πλάσμα και ηπαρίνη δεν απέδωσε. Ένας ασθενής της ΜΕΘ του νοσοκομείου μας που μετέφερε κοκαΐνη μέσα στο έντερό του, συσκευασμένη μέσα σε ειδικά σακουλάκια, είχε την ατυχία να συλληφθεί και να σπάσουν αυτά μέσα στον γαστρεντερικό του σωλήνα (ΓΕΣ), με αποτέλεσμα να εκδηλώσει τοξικά φαινόμενα από υπερδοσολογία κοκαΐνης. Εμφάνισε πολύ υψηλά επίπεδα CPK (40.600 U/L) και ολιγουρική ONB, για την οποία εφαρμόστηκε CAVHD για 19 ημέρες. Ο θάνατος επήλθε μετά από νοσηλεία 21 ημερών και οφείλονταν σε σηπτικό shock και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Ραβδομύλυση από ηρωίνη Μεταξύ των μη τραυματικών αιτιών ραβδομύλυσης είναι και η ηρωίνη. Τα αίτια της είναι πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν την άμεση επίδραση του τοξικού παράγοντα στις μυϊκές ίνες και την μυονέκρωση που προκαλείται από την συστηματική υποξία που προκαλείται από την υπέρβαση της δόσης του φαρμάκου. Οι Otero και συν. παρουσίασαν ασθενή με ONB από ραβδομύλυση λόγω λήψης ηρωίνης, ο οποίος βρέθηκε ακινητοποιημένος για τουλάχιστον 12 ώρες. Ήταν έντονα αφυδατωμένος, είχε σημαντική υπερουριχαιμία (16,3 mg/dl), αυξημένα επίπεδα CPK=28.000 U/L και σημαντικού βαθμού ουραιμία, για την οποία χρειάστηκε αιμοκάθαρση (3 συνεδρίες).

Κληρονομικά αίτια ραβδομύλυσης (νόσος McArdle) Ανεπάρκεια σε ορισμένα ένζυμα, όπως της μυοφωσφορυλάσης στη νόσο του McArdle έχει διαπιστωθεί ότι συνοδεύεται από ραβδομύλυση και μυοσφαιρινουρία. Στη νόσο αυτή που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα υπάρχει μειωμένη ικανότητα για διάσπαση του γλυκογόνου, με επακόλουθη αύξηση της αποθήκευσής του στους μύες. Αφού όμως το ένζυμο που λείπει καταλύει την αντίδραση μετατροπής του γλυκογόνου σε γλυκοζο-1-φωσφατάση, είναι επόμενο να μην είναι δυνατό να αποδοθεί γλυκόζη από το γλυκογόνο και φυσικά να μην έχει ο μυς τη δυνατότητα να λάβει ενέργεια από την βασική αποθήκη που διαθέτει (γλυκογόνο). Στη νόσο αυτή υπάρχει αδυναμία αύξησης του γαλακτικού οξέος μετά από μυϊκή άσκηση σε συνθήκες ισχαιμίας, κάτι που συμβαίνει και σε ανεπάρκεια της φωσφοφρουκτοκινάσης (νόσος Tarui). Τα κύρια κλινικά συμπτώματα των ασθενών με νόσο McArdle εμφανίζονται νωρίς στη ζωή και περιλαμβάνουν μυϊκούς πόνους και ακαμψία μετά από άσκηση, αν και ορισμένες φορές τέτοια επεισόδια μετά από κούραση μπορεί να μη διαπιστωθούν, λόγω αυξημένης παροχής αίματος και χρήσης ως πηγής ενέργειας των ελεύθερων λιπαρών οξέων, οπότε μπορεί με τον τρόπο αυτό να καλυφθεί η νόσος και να εμφανιστεί αργότερα στην πορεία της ζωής ορισμένων ασθενών. Μυοσφαιρινουρία μπορεί να παρουσιαστεί στο 50% των ασθενών με το σύνδρομο McArdle, όμως η πραγματική ONB αποτελεί σπάνια εκδήλωση.

Σε μία περίπτωση νόσου McArdle ένας ασθενής 42 χρόνων μετά από πολλά επεισόδια μυοσφαιρινουρίας εμφάνισε και ένα επεισόδιο ONB από ραβδομύλυση. Η διάγνωση της κληρονομικής αυτής νόσου τεκμηριώθηκε με τη δοκιμασία άσκησης, που έχει ως στόχο τον έλεγχο της παραγόμενης ποσότητας γαλακτικού κατά την άσκηση και με τη βιοψία μυός, όπου έγινε έλεγχος για την ύπαρξη ή μη της φωσφορυλάσης. Βιοψία μυός που έγινε στον ασθενή αποκάλυψε στο οπτικό μικροσκόπιο μικρές ουλώδεις περιοχές με μικρές και ατροφικές ίνες. Βιοψία μυός που έγινε και στην αδελφή του αποκάλυψε τις ίδιες μικροσκοπικές βλάβες, χωρίς βέβαια αυτή να έχει τη νόσο του McArdle. Μετά από νοσηλεία 14 ημερών και εφαρμογή περιτοναϊκής κάθαρσης, η νεφρική λειτουργία αποκαταστάθηκε πλήρως (κρεατινίνη=1,2 mg/dl και κάθαρση κρεατινίνης=80 ml/min). Σε βιοψία νεφρού που έγινε ένα μήνα μετά την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (μετά την αποδρομή της ONB), διαπιστώθηκαν βλάβες χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι από τα επανειλημμένα επεισόδια ραβδομύλυσης γίνονταν σιγά-σιγά βλάβες στους νεφρούς, οι οποίες δεν ήταν κλινικά εμφανείς.

Ραβδομύλυση σε υποθυρεοειδισμό Ασθενείς με υποθυρεοειδισμό εμφανίζονται πολλές φορές με μυαλγίες, μυική ακαμψία, αυξημένα επίπεδα μυικών ενζύμων στο αίμα, παθολογικό ηλεκτρομυογράφημα και ιστολογικές αλλοιώσεις. Σε μία ασθενή με μυξοίδημα εκτός των εκδηλώσεων από τον υποθυρεοειδισμό διαπιστώθηκε και ONB από μυοσφαιρίνη (κρεατινίνη ορού=8,5 mg/dl και ολιγουρία). Μετά από νοσηλεία 2 εβδομάδων και έναρξη θεραπείας υποκατάστασης του υποθυρεοειδισμού, η ασθενής αποκατέστησε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού=1,3 mg/dl). Πριν από την αναφορά αυτή δημοσιεύτηκε ακόμη μία περίπτωση ONB σε υποθυρεοειδικό ασθενή. Το πρόβλημα που έμεινε αναπάντητο είναι το ποσοστό των ασθενών με μυξοίδημα που κάνουν ONB από ραβδομύλυση.

Μυοσφαιρινουρία από έλκη κατάκλισης Μελέτες σε άτομα που κάθονταν σε καθίσματα χωρίς μαξιλαράκια, αποκάλυψαν ότι η άσκηση πίεσης 500 mmHg προκαλούσε ιστικές βλάβες, αφού αυτή ήταν πολύ μεγαλύτερη από εκείνη που υπήρχε μέσα στα τριχοειδή, με αποτέλεσμα να κλείνουν τα τελευταία και φυσικά να

μην αιματώνεται η συγκεκριμένη περιοχή. Πρόσφατα ο Levine σε ασθενή 81 ετών διαπίστωσε ραβδομύλυση από ισχαιμικές σχάρες που δημιουργήθηκαν στον αυχένα και στην πλάτη του μετά από πτώση στην τουαλέτα και παραμονή σε ακινησία. Ο ασθενής είχε κατά την εισαγωγή του ONB από ραβδομύλυση και υπερκαλιαιμία. Τελικά κατέληξε τη δεύτερη ημέρα από κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή. Επειδή μάλιστα θεωρήθηκε άδικος ο θάνατός του, συστήθηκε η κατασκευή ειδικής λεκάνης τουαλέτας με υπερυψωμένα τα πλάγια του καθίσματός της ή η τοποθέτηση στον πλαϊνό τοίχο της τουαλέτας λαβής απ' όπου θα μπορούσε να κρατηθεί ο κάθε ηλικιωμένος ασθενής αν το επιθυμούσε.

Οι Marcus και συν. σε 23 ηλικιωμένους ασθενείς που βρέθηκαν ακινητοποιημένοι (οι 22 στο κρεβάτι τους και ο ένας στο δάπεδο του δωματίου), για διάστημα πλήρους ακινητοποίησης μεγαλύτερο από 12 ώρες στις περισσότερες των περιπτώσεων, διαπιστώθηκε σημαντικού βαθμού ραβδομύλυση (αύξηση της CPK πάνω από το 5πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής). Απ' αυτούς οι 17 είχαν μέτρια επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας, έτσι ώστε να μη χρειαστεί κανείς αιμοκάθαρση. Τελικά η κρεατινίνη του ορού επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα σε όλους εκτός από 3, στους οποίους παρέμεινε μία υπολειμματική βλάβη. Έχει ωστόσο διαπιστωθεί ότι το 84% των ηλικιωμένων που έπεσαν και μεταφέρθηκαν στα νοσοκομεία επειδή είχαν αυξημένα επίπεδα μυοσφαιρίνης και CPK στο αίμα. Η ανώτερη τιμή της CPK σχετίζεται άμεσα με τον χρόνο που παρέμεινε ακινητοποιημένος ο ασθενής στο δάπεδο. Οι Marcus και συν. πρότειναν τον προσδιορισμό των επιπέδων της CPK ως ρουτίνα σε όλους τους ηλικιωμένους ασθενείς που μεταφέρονται στο νοσοκομείο και κυρίως όταν αναφέρεται στο ιστορικό τους ακινητοποίηση του σώματος για κάποιο χρόνο.

Ο μηχανισμός της μυϊκής βλάβης κατά τη διάρκεια της πλήρους ακινητοποίησης είναι η αύξηση της πίεσης που ασκεί το βάρος του μέλους ή του σώματος πάνω στα αρτηρίδια που τροφοδοτούν με αίμα τα μέλη σε επίπεδα τέτοια ώστε να αποφράσσονται, με αποτέλεσμα να ισχαιμεί η αντίστοιχη περιοχή, η οποία γίνεται οιδηματώδης. Βέβαια όταν κάποιος βρίσκεται ξαπλωμένος στο δάπεδο, το 11% του όγκου του αίματος φεύγει από τα κάτω άκρα για να οδηγηθεί στα

υπόλοιπα μέρη του οργανισμού, γεγονός που επίσης επιβαρύνει την αιμάτωση των κάτω άκρων. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι οι μύες των ηλικιωμένων είναι πιο ευάλωτοι στην ιστική υποξία, αφού υπάρχει μία μείωση των ενζύμων των κυττάρων που εμπλέκονται στη διαδικασία παραγωγής ενέργειας που χρειάζεται για τις ανάγκες των κυττάρων κυρίως δε των γλυκολυτικών.

Μυοσφαιρινουρία από σύνδρομο καταχώσεως (Crush syndrome) Οι μηχανικές βλάβες των σκελετικών μυών κατά τη διάρκεια του συνδρόμου καταχώσεως οφείλονται στη διαρροή του σαρκελήμματος. Η αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης των μυικών κυττάρων επιτρέπει την είσοδο μέσα σ' αυτά Na^+ , Ca^{2+} και ύδατος από τον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα τη μείωση του τελευταίου και την υπασβεστιαμία. Η αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} ενεργοποιεί καταστροφικά αυτολυτικά ένζυμα των κυττάρων, με αποτέλεσμα την νέκρωση των μυικών κυττάρων. Τότε εξέρχονται από τα κύτταρα K^+ , Pi , μυοσφαιρίνη και ουρικό οξύ, με αποτέλεσμα εκτός από την υπασβεστιαμία να διαπιστώνεται και έντονη υπερκαλιαιμία, υπερουριχαιμία, υπερφωσφαταιμία και κλινικές εκδηλώσεις όπως βραδυαρρυθμίες (λόγω υπερκαλιαιμίας), καταστολή της μυοκαρδιακής λειτουργίας (λόγω υπασβεστιαμίας), shock και ONB. Κατά την άποψη του Better και συν. αν τα προληπτικά μέτρα εφαρμοστούν μέσα σε 6 ώρες από την μυική βλάβη, είναι δυνατό να προληφθεί μία ONB από μυοσφαιρίνη.

Ο πρώτος στόχος σε σύνδρομο καταχώσεως είναι να αναπληρωθούν τα υγρά του εξωκυττάρου χώρου που «μετακινήθηκαν» στον ενδοκυττάριο, χορηγώντας από 10-20 λίτρα υγρών ανά 24ωρο και να γίνει προσπάθεια καταστολής μιας πιθανής υπερκαλιαιμίας ή και να αντιμετωπιστεί αυτή αν υπάρχει, με χορήγηση διττανθρακικών ή γλυκονικού ασβεστίου. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι θανατηφόρος υπερκαλιαιμία ($>8 \text{ mEq/L}$) μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε 1-2 ώρες από την απελευθέρωση του ασθενή από το αντικείμενο που τον καταπλάκωσε. Θανατηφόρος υπερκαλιαιμία ήταν μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου στα επείγοντα περιστατικά στο σεισμό της Αμερικής το 1988. Η έγκαιρη χορήγηση β-αδρενεργικών αγωνιστών σε εισπνοή (σαλβουταμόλη, σαλμετερόλη κ.ά) για την

υποκαλιαμική τους δράση συστήνεται για το διάστημα που μεσολαβεί μέχρι να φθάσει ο ασθενής στο νοσοκομείο.

Όσο αφορά στην εφαρμογή της φασκιοτομής (χειρουργική διάνοιξη περιτονίας) σε ασθενείς με σύνδρομο καταχώσεως πρέπει αν είναι δυνατό να αποφεύγεται. Αν όμως είναι απαραίτητη πρέπει να ακολουθείται από ριζικό καθαρισμό των βλαμμένων ιστών, έτσι ώστε να αποφεύγεται λοίμωξη της περιοχής, διότι αυτή αποτελεί σήμερα την σημαντικότερη αιτία θανάτου των ασθενών με τραυματική ραβδομύωση. Εξ άλλου η συντηρητική αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών έχει πολύ καλύτερα αποτελέσματα από την χειρουργική.

Ραβδομύωση από άσκηση Οι Olerud και συν. μελέτησαν 337 νεοσύλλεκτους ναύτες κατά τις πρώτες 6 ημέρες της εκπαίδευσής τους. Στους 132 (39,2%) διαπιστώθηκαν στο αίμα αυξημένα επίπεδα μυοσφαιρίνης, ενώ σε 6 τα επίπεδα της μυοσφαιρίνης ήταν ιδιαίτερα αυξημένα (>4,5 μg/ml), αν και κανείς δεν είχε κάποια κλινική εκδήλωση ραβδομύωσης. Φαίνεται δηλαδή ότι το ποσοστό των ασυμπτωματικών ατόμων με ραβδομύωση είναι υψηλό μεταξύ αυτών που ασκούνται έντονα και μάλιστα όταν δεν είναι κατάλληλα προετοιμασμένα (αθλούμενοι). Η αιτία της ραβδομύωσης από άσκηση είναι άγνωστη. Πολλοί θεωρούν ότι μετά την άσκηση υπάρχει αυξημένη διαπερατότητα των μεμβρανών των μυικών κυττάρων στη μυοσφαιρίνη.

Οι μηχανισμοί της μυικής βλάβης στη ραβδομύωση περιλαμβάνουν:

- την μειωμένη παροχή ενέργειας που παρέχεται δια του αερόβιου μεταβολισμού στα κύτταρα και η οποία ίσως δεν είναι επαρκής και
- τη μείωση των αποθεμάτων γλυκογόνου στα μυικά κύτταρα, λόγω των αυξημένων αναγκών των κυττάρων αυτών σε μεγάλες ποσότητες ενέργειας για μεγάλο χρονικό διάστημα κ.ά.

Μυοσφαιρινουρία σε υποθερμία Εννέα ασθενείς με υποθερμία λόγω του ότι παγιδεύτηκαν σε χιόνια, μεταφέρθηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου με σημαντική υπερκαλιαμία (Μ.Ο.=14,5) και κατέληξαν όλοι.

Αντίθετα σε μία άλλη μελέτη με υποθερμικούς ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση από υπερβολική δόση ναρκωτικών φαρμάκων και μέσο όρο $K^+=3,5$ mEq/L, επέζησαν όλοι.

Ραβδομύλυση από υποκαλιαιμία Πολλές καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν ONB από υποκαλιαιμία, όπως η λήψη διουρητικών, η νεφροσωληνιακή οξέωση (ΝΣΟ), η διάρροια, η παροχέτευση του στομάχου με ρινογαστρικό καθετήρα, οι έντονοι έμετοι, η χορήγηση καρβενoxολόνης ή αμφοτερικίνης και η θερμοπληξία. Το γεγονός ότι η ραβδομύλυση από υποκαλιαιμία είναι σπάνια, ίσως οφείλεται στην περιορισμένη δραστηριότητα των ασθενών με υποκαλιαιμία, οι οποίοι συνήθως έχουν γενικευμένη αδυναμία και παράλυση.

Ραβδομύλυση από αλκοόλη Οι τοξίνες αυτές καθ' εαυτές έχουν ποικίλες επιδράσεις που περιλαμβάνουν τον αγγειόσπασμο, τον ακούσιο μυϊκό σπασμό, την υπερθερμία, την υποκαλιαιμία, την παρεμβολή τους στο μεταβολισμό του ATP και την απευθείας τοξική τους δράση στο μυϊκό κύτταρο. Ο ρόλος της αιθυλικής αλκοόλης είναι ιδιαίτερα σημαντικός, διότι υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 20% των ONB από ραβδομύλυση. Πράγματι ασυμπτωματική αύξηση της CPK μαζί με μυοπάθεια διαπιστώνεται σε υγιή κατά τα άλλα άτομα που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλης. Στις περιπτώσεις αυτές στο μηχανισμό της ραβδομύλυσης που αναφέρθηκε πρέπει να προστεθεί και η μυϊκή βλάβη από την παρατεταμένη ισχαιμία μελών των ασθενών, που πολλές φορές τους βρίσκουν σε κωματώδη κατάσταση. Στην περίπτωση αυτή αναστέλλεται ο μεταβολισμός του Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, υπάρχει ρήξη της μεμβράνης του μυϊκού κυττάρου, αναστολή δράσης της Na^+-K^+-ATP άσης και μεταβολή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Είναι πιθανό να συμμετέχουν και η μείωση του K^+ , Pi και Mg^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο.

Παθογένεια ραβδομύλυσης

Οι μηχανισμοί της μυϊκής βλάβης στη ραβδομύωση είναι το άμεσο τραύμα, η ισχαιμία και η κυτταροτοξική βλάβη. Τελικά η ραβδομύωση είναι μία κατάσταση κατά την οποία ένας συνδυασμός προνεφρικού αιτίου, νεφροτοξικής επίδρασης και αποφρακτικής βλάβης συμβάλλουν στην εμφάνιση της νεφρικής ανεπάρκειας. Το ATP αποτελεί την άμεση πηγή ενέργειας που χρησιμοποιείται από την αντλία $\text{Na}^+\text{-K}^+$ και για την εκροή του Ca^{2+} από το σαρκείλημα (μεμβράνη μυϊκού κυττάρου). Η ανεπάρκεια σε ATP μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση Ca^{2+} και Na^+ στα μυϊκά κύτταρα, σημαντική κυτταρική βλάβη και απελευθέρωση μυοσφαιρίνης. Ένας πιθανός μηχανισμός της παθογένειας της ραβδομύωσης είναι η μείωση του ATP των μυϊκών κυττάρων. Διότι, όπως συμβαίνει στη νόσο του McArdle όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί το γλυκογόνο (λόγω κληρονομικής ανεπάρκειας της φωσφορυλάσης), υπάρχει ενεργοποίηση άλλου μηχανισμού για παραγωγή ATP (κυρίως η οξείδωση των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια). Αν αυτοί οι εναλλακτικοί τρόποι παραγωγής ATP δεν επαρκούν, τότε η κυτταρική παραγωγή ATP μειώνεται. Κατά παρόμοιο τρόπο η παραγωγή του ATP στα μυϊκά μιτοχόνδρια μειώνεται σοβαρά σε άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από ραβδομύωση, όπως σε ισχαιμία, άσκηση αυξημένης πίεσης πάνω στις μυϊκές ίνες, λήψη κατασταλτικών φαρμάκων, υποθερμία, δηλητηρίαση με CO, υποκαλιαιμία κ.ά.

Η ιδανική συγκέντρωση του Ca^{2+} στο σαρκείλημα βρίσκεται υπό φυσιολογικές συνθήκες σε κριτικά επίπεδα και κάθε διαταραχή στη ρύθμιση του Ca^{2+} σ' αυτό μπορεί να προκαλέσει κυτταρική βλάβη. Διαπιστώθηκε μάλιστα πειραματικά, ότι παράγοντες οι οποίοι επιτρέπουν τη συσσώρευση του Ca^{2+} μέσα στα κύτταρα προκαλούν βλάβες στην αρχιτεκτονική των κυττάρων, οι οποίες αποτελούν πρώιμα χαρακτηριστικά της ραβδομύωσης. Επίσης η ραβδομύωση αποτρέπει από τη χορήγηση βεραπαμίλης, η οποία παρεμποδίζει τη συσσώρευση του Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα.

Ο Pi αποτελεί σημαντικό κατιόν των κυττάρων. Μείωση της συγκέντρωσής του στον ορό κάτω από 1 mg/dl για 1-2 ημέρες, συνοδεύεται από απότομη αύξηση της CPK σε επίπεδα πάνω από 10.000 U/L.

Μηχανισμοί ONB από ραβδομύλωση

Οι μηχανισμοί της ONB από ραβδομύλωση μετά από μυική βλάβη περιλαμβάνουν:

- τη νεφρική ισχαιμία, λόγω ταυτόχρονης απελευθέρωσης από τους μύες που έχουν υποστεί βλάβη, ισχυρών αγγειοσυσπαστικών ουσιών ή λόγω μετατροπής προδρόμων ενδοκυττάρων αδρανών μορίων σε δραστικά κάτω υπό ειδικές συνθήκες. Έτσι σε ραβδομύλωση διαπιστώνεται υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και μεταβολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Υπάρχει επίσης μεταβολή των επιπέδων της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) που κυκλοφορούν και εναπόθεση μικροθρόμβων,
- την σωληναριακή απόφραξη από κυλίνδρους μυοσφαιρίνης (υπό μορφή πολυμερών μαζί με Tamm Horsfall πρωτεΐνη) στο ανιόν σκέλος της αγκύλης και από κρυστάλλους ουρικών αλάτων και
- απ' ευθείας νεφροτοξική επίδραση της αιμοσιδηρίνης (μεταβολικό προϊόν της μυοσφαιρίνης) στα σωληναριακά κύτταρα.

Κύλινδροι που αποφράσσουν τα σωληνάκια έχουν βρεθεί πολλές φορές σε βιοψίες νεφρών ασθενών με ONB από ραβδομύλωση. Η απόφραξη αυτή όπως αναφέρθηκε μπορεί να οφείλεται:

- σε κατακρήμνιση της μυοσφαιρίνης,
- σε βλαμμένα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία συσσωρεύονται και αποφράσσουν τα σωληνάκια και
- σε κρυστάλλους ουρικού οξέος.

Σε καταστάσεις με μεταβολική οξέωση και ONB από ραβδομύλυση υπάρχουν ευνοϊκές συνθήκες για κρυστάλλωση του ουρικού και για κατακρήμνισή του στα σωληνάκια, με αποτέλεσμα την απόφραξη τους. Πειραματικά η χορήγηση μυσφαιρίνης προκάλεσε ONB όταν τα ούρα ήταν όξινα. Καμία επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας δεν διαπιστώθηκε όταν το pH των ούρων ήταν ουδέτερο ή αλκαλικό. Όμως σε ασθενείς με χαμηλό ολικό Na^+ (συμπυκνωμένα ούρα) και όξινο pH ούρων όταν υπάρχει μυσφαιρινουρία, παρατηρείται κατακρήμνιση της μυσφαιρίνης στα σωληνάκια, με αποτέλεσμα την απόφραξη τους.

Η σημασία και ο ακριβής ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην παθογένεια της ONB από μυσφαιρίνη δεν είναι ιδιαίτερα γνωστός. Οι Bauereiss και συν. διαπίστωσαν ότι ο αποκλεισμός του συστήματος αυτού ήταν αποτελεσματικός στον περιορισμό των βλαβών της ONB από γλυκερόλη, μόνο όταν διατηρούνταν σε φυσιολογικά επίπεδα ο εξωκυττάριος όγκος υγρών.

Μείωση του Kf μπορεί να επέλθει σε ραβδομύλυση, όμως αυτό δεν έχει αποδειχτεί. Ίσως είναι δευτεροπαθής και οφείλεται στα υψηλά επίπεδα ADH, κάτι που διαπιστώθηκε στην ONB γλυκερόλη (ραβδομύλυση).

Κλινικές εκδηλώσεις

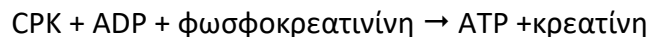
Το σύνηθες κλινικό εύρημα των ασθενών με ραβδομύλυση είναι οι μυαλγίες που γίνονται εντονότερες κατά τις κινήσεις, αν και σε μία μελέτη το 50% των ασθενών με ραβδομύλυση δεν παραπονιόταν έντονα για μυϊκά άλγη. Οι μύες είναι οιδηματώδεις με τάση και συχνά υπάρχει αποχρωματισμός του δέρματος πάνω από την οιδηματώδη περιοχή. Σε σοβαρή ραβδομύλυση τα τενόντια αντανακλαστικά είναι καταργημένα και αν στην κατάσταση εμπλέκεται και το διάφραγμα έχουμε αναπνευστική ανεπάρκεια. Ακόμη οι ασθενείς με ραβδομύλυση παραπονούνται για αδυναμία είναι ανίκανοι να περπατήσουν και έχουν ναυτία και τάση για εμετό.

Εργαστηριακά ευρήματα

Τα επείγοντα εργαστηριακά που θα ζητηθούν εκτός από αυτά που τεκμηριώνουν την διάγνωση σε κάθε ασθενή με ONB από ραβδομύωση είναι οι ηλεκτρολύτες (K^+ , Ca^{2+} , Pi) και τα HCO_3^- .

Μυϊκά ένζυμα 1. CPK Η κρεατίνη αποτελεί αμινοξύ το οποίο, είτε λαμβάνεται εξωγενώς δια της τροφής, είτε συντίθεται στο ήπαρ από άλλα αμινοξέα και στη συνέχεια πηγαίνει στους μύες, οι οποίοι περιέχουν πάνω από το 90-98% της συνολικής ποσότητας κρεατίνης του σώματος. Οι σκελετικοί μύες περιέχουν 400 mg κρεατίνης ανά 100 gr μύος, το περισσότερο από το οποίο είναι υπό μορφή φωσφοκρεατίνης. Ένα σταθερό ποσοστό της κρεατίνης (1,5-2%) μετατρέπεται καθημερινά σε κρεατινίνη (ανυδρίτης της κρεατίνης) με μη ενζυμικό μηχανισμό. Το περιεχόμενο των μυών σε κρεατινίνη είναι μικρό και η ποσότητα που παράγεται και εκκρίνεται δια των ούρων καθημερινά είναι 20-30 mg/kgΣΒ στους άνδρες και 10-25 mg/kgΣΒ στις γυναίκες.

Η CPK είναι ένζυμο που έχει ως προορισμό της να μεταφέρει Pi από την φωσφοκρεατινίνη στην διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), για να σχηματίσει την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) κατά την αντίδραση:



Η αντίδραση αυτή είναι πολύ σημαντική για τη συνεχή αναγέννηση του ATP, το οποίο αποτελεί την άμεση πηγή ενέργειας για την μυϊκή συστολή. Η CPK μετά την μυϊκή βλάβη απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο και φτάνει στο ανώτερο επίπεδο μέσα σε 24 ώρες. Επίμονα υψηλά επίπεδα υποδηλώνουν συνέχιση της μυϊκής βλάβης.

Διαπιστώθηκε ότι η CPK είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης μυϊκής βλάβης και μπορεί να χρησιμοποιείται ακόμη κι όταν δεν διαπιστώνεται μυοσφαιρινουρία, ως μοναδικό κριτήριο για τη διάγνωση της ραβδομυόλυσης, όταν τα επίπεδά της στον ορό είναι τουλάχιστον πάνω από τα 5πλάσια του φυσιολογικού, επί απουσίας καρδιακού ή εγκεφαλικού εμφράκτου. Βέβαια σε αντίθεση με την μυοσφαιρίνη του ορού, όπου ο χρόνος ημιζωής είναι πολύ μικρός, η CPK παραμένει στην κυκλοφορία σε υψηλά επίπεδα για ημέρες, λόγω του χαμηλού ρυθμού κάθαρσης. Ειδικότερα έχει διαπιστωθεί ότι η μείωση της CPK είναι περίπου 39% από ημέρα σε ημέρα, με χρόνο ημιζωής 48 ώρες.

β. Αλδολάση Είναι γλυκολυτικό ένζυμο, το οποίο φυσιολογικά διαπιστώνεται στο αίμα. Συνήθως τα επίπεδά της αυξάνουν στο αίμα στις ίδιες καταστάσεις που αυξάνουν και τα επίπεδα της LDH, όμως η αλδολάση είναι πιο ευαίσθητος δείκτης μυϊκής βλάβης.

γ. Τρανσαμινάση οξαλοξική (SGOT) Και η οξαλοξική τρανσαμινάση είναι ένζυμο που υπάρχει στους γραμμωτούς μύες και καταλύει την αμφίδρομη αντίδραση κατά την οποία το οξαλοξικό οξύ αντιδρά με το γλουταμινικό και παράγεται α-κετογλουταρικό και ασπαρτικό οξύ. Ωστόσο η SGOT υπάρχει σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο μυοκάρδιο και σε κατώτερα επίπεδα με την σειρά που αναγράφονται στο ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, τον εγκέφαλο, τους νεφρούς και άλλα όργανα. Τα επίπεδα της SGOT στο αίμα αυξάνουν, τόσο μετά από έμφραγμα και ηπατική ανεπάρκεια, όσο και μετά από ραβδομυόλυση.

δ. Γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) Και η γαλακτική δεϋδρογενάση υπάρχει στους γραμμωτούς μύες. Είναι ένα γλυκολυτικό ένζυμο το οποίο καταλύει την αντίδραση μετατροπής του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό οξύ. Υπάρχει παντού, όμως κυρίως διαπιστώνεται στα μυϊκά κύτταρα της καρδιάς και των μυών, στα κύτταρα του ήπατος και των νεφρών και για το λόγο αυτό τα επίπεδά της αυξάνονται σε καταστροφή των κυττάρων των οργάνων αυτών.

ε. Κρεατινίνη ορού και λόγος ουρίας/κρεατινίνης Τα επίπεδα της κρεατινίνης και κρεατινίνης στο πλάσμα αυξάνουν πάρα πολύ στους ασθενείς με ONB από

ραβδομύλωση, προφανώς πολύ περισσότερο απ' ότι αναμένεται συνήθως σε ONB άλλης αιτιολογίας, αν και με την άποψη αυτή δεν συμφωνούν όλοι. Η κρεατινίνη του ορού είναι δυσανάλογα αυξημένη σε σχέση με την ουρία του ορού και παράλληλα παρατηρείται αυξημένη αποβολή κρεατινίνης δια των ούρων αν η νεφρική λειτουργία παραμείνει φυσιολογική. Ο Oh θεώρησε ότι η κρεατινίνη μάλλον δεν αυξάνεται τόσο όσο θα έπρεπε στις ONB από άλλα αίτια και ότι τα αυξημένα επίπεδά της που αναφέρονται στη βιβλιογραφία στις περιπτώσεις ραβδομύλωσης αφορούσαν σε ασθενείς που στην πλειονότητά τους ήταν άνδρες, που είναι γνωστό ότι λόγω της μυικής τους μάζας παράγουν και περισσότερη κρεατινίνη. Ο λόγος ουρίας προς κρεατινίνη ισούται με 6:1 όταν υπάρχει ONB από μυοσφαιρίνη, αν και αυτή την σχέση δεν την διαπίστωσαν πολλοί στους ασθενείς τους. Δηλαδή η δυσανάλογη αύξηση της κρεατινίνης έναντι της ουρίας είναι ενδεικτική της ONB από ραβδομύλωση. Ωστόσο η χρήση του λόγου ουρίας προς κρεατινίνη είναι βοηθητική μόνο στο πρώτο 24ωρο από την έναρξη της μυικής βλάβης.

Ηλεκτρολύτες α. Κάλιο Αφού πάνω από το 98% του ολικού σωματικού K^+ βρίσκεται ενδοκυττάρια και οι σκελετικοί μύες αποτελούν το 60-70% της κυτταρικής μάζας του σώματος, διάσπαση των κυττάρων αυτών απελευθερώνει πολύ μεγάλες ποσότητες K^+ στο αίμα. Η υπερκαλιαιμία που οφείλεται σε μαζική ραβδομύλωση είναι συχνά επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενή. Οι Gabow και συν. διαπίστωσαν ότι το K^+ κατά την είσοδο των ασθενών με ONB από ραβδομύλωση ήταν $>5,5$ στους 5 από τους 22 ασθενείς, ποσοστό που δεν διέφερε σημαντικά από αυτό ασθενών με ONB από άλλα αίτια. Ωστόσο σε ανασκόπηση 71 μελετών διαπιστώθηκε κατά την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο $K^+ > 5,5$ mEq/L, σε ποσοστό 43% (47/109 ασθενείς) και μάλιστα ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετίζονταν θετικά με την ύπαρξη υπερκαλιαιμίας ήταν η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας. Έτσι η απουσία υπερκαλιαιμίας δεν πρέπει να μας κάνει να αποκλείουμε την διάγνωση της ραβδομύλωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

β. Ασβέστιο Υπασβεστιαϊμία Το ολικό Ca^{2+} του ορού μειώνεται πάρα πολύ (<6 mg/dl), πολύ πιθανό λόγω της συνοδού υπερφωσφαταιμίας (συνήθως $P_i > 10-15$

mg/dl), αφού διαπιστώθηκε ότι ο βαθμός της υπασβεστιαϊμίας σχετίζεται με τον βαθμό της υπερφωσφαταιμίας. Η υπασβεστιαϊμία διαπιστώθηκε σε αυξημένο ποσοστό (63%) ασθενών με ONB από ραβδομύλυση. Υπεύθυνα θεωρούνται επίσης και τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D₃, όπως και η εναπόθεση αλάτων Ca²⁺ στους βλαμμένους και νεκρωμένους μύες. Βέβαια η υπασβεστιαϊμία που διαπιστώνεται στην οξεία φάση της ραβδομύλυσης δεν είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά αφού συνήθως είναι ασυμπτωματική και η χορήγηση Ca²⁺, απλά αυξάνει την ποσότητα των αλάτων Ca²⁺ που θα εναποτεθούν στα μαλακά μόρια του σώματος κατά την φάση αυτή.

Υπερασβεστιαϊμία Έχει διαπιστωθεί και υπερασβεστιαϊμία κατά την μυοσφαιρινουρία. Συνήθως εμφανίζεται κατά τα πρώιμα στάδια της διουρητικής φάσης, αν και έχει ανακοινωθεί και κατά την ολιγουρική φάση. Συνήθως διαπιστώνεται μεταξύ 3^{ης}-11^{ης} ημέρας της διουρητικής φάσης. Οι Feinstein και συν. διαπίστωσαν υπερασβεστιαϊμία σε δύο ασθενείς με μυοσφαιρινουρική ONB, στον έναν 14 και στον άλλον 55 ημέρες από την έναρξη της διουρητικής φάσης. Ο πρώτος ασθενής κατά τη φάση αυτή είχε και αυξημένη αρτηριακή πίεση, η οποία μειώθηκε στα φυσιολογικά επίπεδα όταν αποκαταστάθηκε η υπερασβεστιαϊμία.

Η υπερασβεστιαϊμία μπορεί να είναι επικίνδυνη για την ζωή του ασθενή, όταν παρουσιάζεται επί υπάρξεως υπερφωσφαταιμίας, οπότε υπάρχουν εναποθέσεις συμπλόκων Ca²⁺-Pi σε μαλακούς ιστούς και ζωτικά όργανα, όπως στην καρδιά και στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την σοβαρή καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια.

γ. Φωσφόρος Η συγκέντρωση του Pi στα μυικά κύτταρα είναι επίσης υψηλή σε σύγκριση με την ποσότητα που υπάρχει στον εξωκυττάριο χώρο. Έτσι αναμένεται υπερφωσφαταιμία σε εκτεταμένη μυική καταστροφή (απελευθέρωση Pi από την υδρόλυση του ATP των μυικών κυττάρων). Όμως όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, τα επίπεδα του Pi είναι φυσιολογικά, ενώ σε ραβδομύλυση με ONB αυξάνουν σημαντικά. Ωστόσο ο βαθμός υπερφωσφαταιμίας που παρατηρείται σε ONB από ραβδομύλυση είναι ίδιος με εκείνον που διαπιστώνεται και σε ONB από άλλα αίτια.

Άλλες διαταραχές α. Ουρικό οξύ Η απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων πυρηνοπρωτεϊνών και ο μεταβολισμός τους στο ήπαρ παρέχουν στην κυκλοφορία μεγάλες ποσότητες ουρικού οξέος. Η μειωμένη σωληναριακή έκκριση του ουρικού (λόγω αυξημένης παραγωγής και άλλων οργανικών οξέων, τα οποία ανταγωνίζονται το ουρικό στην απέκκρισή του), επίσης συμβάλλουν στην υπερουριχαιμία. Έντονη αύξηση του ουρικού οξέος παρατηρείται συχνά την ραβδομύλυση (μέχρι και 50 mg/dl).

β. Λευκώματα ορού και ούρων Υπάρχει και αξιοσημείωτη υπολευκωματιναιμία στις πρώτες ημέρες της ραβδομύλυσης, η οποία κυρίως οφείλεται στην έξοδο της λευκωματίνης από τον αγγειακό στο διάμεσο χώρο, κυρίως λόγω βλάβης των τριχοειδών, οπότε στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση λευκωματίνης μάλλον επιτείνει το οίδημα. Βέβαια σε μετατραυματική ραβδομύλυση ο υπερκαταβολισμός και η απώλεια της λευκωματίνης από το τραύμα κάνουν την υπολευκωματιναιμία ακόμη μεγαλύτερη. Η υπολευκωματιναιμία θεωρείται ότι αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για ONB. Αυτό πιθανά οφείλεται στο ότι κατά την υπολευκωματιναιμία τα επίπεδα της α₂-σφαιρίνης στο αίμα είναι χαμηλά, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να συνδεθούν με αυτή μεγάλες ποσότητες μυσσφαιρίνης στο αίμα, έτσι ώστε η ελεύθερη μυσσφαιρίνη να μπορεί να επιδρά περισσότερο νεφροτοξικά.

Η λευκωματουρία στη ραβδομύλυση είναι πολύ συχνή (67-90%). Είναι μέτρια, όμως μπορεί σπάνια να φτάσει και στα 3 gr/24ωρο.

γ. Λευκοκυττάρωση Πρέπει να σημειωθεί ότι στη ραβδομύλυση έχει διαπιστωθεί αρκετά συχνά και λευκοκυττάρωση (γύρω στα 20.000 κ.κ.χ.), χωρίς να υπάρχει λοίμωξη.

δ. Γενική ούρων Στη μυσσφαιρινουρία η αντίδραση της βενζιδίνης είναι θετική για αίμα (συνήθως 3+ έως 4+), όμως στη μικροσκοπική εξέταση των ούρων δεν πρέπει να διαπιστώνονται πάνω από 5 ερυθρά κ.ό.π. Αν περιέχονται περισσότερα ερυθρά, τότε η εξέταση δεν είναι διαφωτιστική. Σε περίπτωση χρωσμένων ούρων, η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από την πορφυρία, την

μυοσφαιρινουρία και την αιμοσφαιρινουρία. Η πορφυρία αποκλείεται από την αντίδραση βενζιδίνης και ορθοτολουϊδίνης που είναι αρνητικές και οι οποίες είναι θετικές στις άλλες δύο καταστάσεις. Στην αιμοσφαιρινουρία ο ορός είναι ροζέ (λόγω του ότι η αιμοσφαιρίνη συνδέεται με την απτοσφαιρίνη του ορού) και τα μυικά ένζυμα του ορού είναι φυσιολογικά, ενώ στη μυοσφαιρινουρία ο ορός δεν είναι χρωσμένος και τα μυικά ένζυμα είναι αυξημένα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μυοσφαιρίνη για να χρωματίσει τα ούρα και να γίνει ορατή (να χρωσθούν τα ούρα) χρειάζονται τουλάχιστον 100 mg/dl μυοσφαιρίνης. Έτσι ένα dipstic ορθοτολουϊδίνης είναι αρκετό για να βάλει τη διάγνωση, ιδιαίτερα όταν το ιστορικό και η φυσική εξέταση συνηγορούν υπέρ της ραβδομύλωσης. Η συνύπαρξη αιματουρίας ωστόσο δεν επιτρέπει τη διάγνωση της ραβδομύλωσης με τη δοκιμασία της ορθοτολουϊδίνης. Βέβαια η μυοσφαιρίνη μπορεί να μην ανιχνεύεται στα ούρα αν ο ασθενής φτάσει στο νοσοκομείο σχετικά αργά, γι' αυτό και η απουσία μυοσφαιρινουρίας, δεν αποκλείει τη διάγνωση της ραβδομύλωσης. Αρνητικό test ορθοτολουϊδίνης βρέθηκε σε ποσοστό 18% ασθενών μιας μελέτης.

Όγκος ούρων και ONB από ραβδομύλωση

Από τους 29 ασθενείς με ONB από ραβδομύλωση οι 18 είχαν μη ολιγουρική και 11 ολιγουρική (<400 ml/24ωρο). Σε δικό μας υλικό οι 8 είχαν ολιγουρική και οι 2 μη ολιγουρική ONB. Τυπικά η διάρκεια της ολιγουρίας είναι 7-10 ημέρες και κατά το διάστημα αυτό οι ασθενείς μπορεί να έχουν πλήρη ανουρία για διάστημα και πάνω από 3 ημέρες.

Πορεία-Έκβαση

Η κλινική έκβαση της μη τραυματικής ραβδομύλωσης είναι παρόμοια με εκείνη της ONB άλλης αιτιολογίας, με την ύπαρξη βέβαια στην πρώτη των πρόσθετων συμπτωμάτων και εργαστηριακών ευρημάτων που χαρακτηρίζουν την ραβδομύλωση. Επίσης λόγω της έντονης μυικής βλάβης υπάρχει στην ραβδομύλωση έντονος καταβολισμός και αντίστοιχες βιοχημικές διαταραχές, όπως υπερκαλιαιμία, υπερουριχαιμία και υπερφωσφαταιμία, όπως επίσης και σοβαρή μεταβολική οξέωση. Υπό τις συνθήκες αυτές το χάσμα των ανιόντων αυξάνει πολύ (περισσότερο απ' ότι τις άλλες ONB). Οι ασθενείς έχουν συνήθως πυρετό, ταχυκαρδία, και λευκοκυττάρωση χωρίς να υπάρχει λοίμωξη. Η υπασβεστιαϊμία είναι συχνή στην ολιγουρική φάση και ακολουθείται από υπερασβεστιαϊμία στην διουρητική. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι συχνή, όπου τα προϊόντα διάσπασης του ινωδογόνου διαπιστώνονται στα ούρα και στο αίμα, υπάρχει θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία και παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση της ONB από ραβδομύλωση είναι καλή, η πλήρης αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι ο κανόνας και συνήθως συμβαίνει μέσα σε 7-14 ημέρες. Ο θάνατος κυρίως οφείλεται σε μεταβολικά αίτια. Η θνητότητα κυμαίνεται από 5-10%.

Πρόληψη

Δεν εμφανίζουν ONB όλοι οι ασθενείς με ραβδομύλωση. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ONB από μυσφαιρίνη είναι ο βαθμός αύξησης του K^+ και του P_i , ο βαθμός καταστολής παραγωγής της λευκωματίνης και η ύπαρξη αφυδάτωσης.

Για να αναγνωρίσει η Gabow και συν. ποιοι ασθενείς θα κάνουν ONB χρησιμοποίησε την παρακάτω σχέση και θεώρησε ότι αυτοί με τιμές $R < 0,1$ δείχνουν ότι βρίσκονται σε μικρό κίνδυνο για ONB, ενώ εκείνοι με τιμές R ίσες ή μεγαλύτερες από $0,1$ θα κάνουν με μεγάλη πιθανότητα ONB:

$$R = 0,7 \times (\text{κάλιο σε mEq/L}) + 1,1 \times (\text{κρεατινίνη ορού}) + 0,6 \times (\text{λευκωματίνη ορού}) - 6,6$$

Αυτός ο τύπος ωστόσο οδηγεί πολλές φορές σε λάθος θετικά συμπεράσματα, όμως σπάνια οδηγεί σε λάθος αρνητικά συμπεράσματα. Έτσι κάθε φορά που υπάρχει μεγάλη πιθανότητα για ONB πρέπει να αρχίζει η προληπτική αγωγή για να αποτραπεί.

Τα επίπεδα της CPK δεν έχουν άμεση σχέση με την εμφάνιση της ONB ή με τα επίπεδα των άλλων βιοχημικών παραμέτρων, γεγονός με το οποίο δεν συμφωνούν άλλοι. Οι Feinfeld και συν. διαπίστωσαν ότι σε ραβδομύλυση τα επίπεδα της μυοσφαιρινουρίας πρέπει να φτάσουν σε ένα κριτικό επίπεδο για να προκύψει τελικά ONB από μυοσφαιρίνη. Όμως εξαρτάται από τον συνδυασμό προδιαθεσικών παραγόντων, όπως είναι η αφυδάτωση και το shock, οι οποίοι βέβαια δεν είναι σπάνιοι σε μετατραυματική ραβδομύλυση. Ακόμη, η αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών, τόσο στα υγρά, όσο και στην λευκωματίνη, που παρατηρείται στην ραβδομύλυση οδηγεί σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου, οπότε έτσι μειώνεται και η αιμάτωση του νεφρού. Σε ασθενείς με ραβδομύλυση η ONB μπορεί να αποτραπεί με την μαζική χορήγηση υγρών έτσι ώστε να διατηρείται φυσιολογικός ο ενδαγγειακός όγκος υγρών. Ίσως είναι απαραίτητο να χορηγηθούν ακόμη και 10 λίτρα φυσιολογικού ορού μέσα στις πρώτες 12-24 ώρες για να διατηρηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα η αρτηριακή πίεση, τα οποία βέβαια πρέπει να δίνονται υπό τον έλεγχο της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Όμως ακόμη και όταν δεν υπάρχει αφυδάτωση χρειάζονται οι μεγάλες ποσότητες υγρών για να αντικατασταθούν τα υγρά που διαφεύγουν από τον αγγειακό στο διάμεσο χώρο (λόγω της αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών) και για να διατηρηθεί ο όγκος των ούρων σε υψηλά επίπεδα, διαμέσου του αυξημένου ενδαγγειακού όγκου.

Οι Ron και συν. σε 7 ασθενείς που είχαν σύνδρομο καταχώσεως (crush syndrome) επειδή καταπλακώθηκαν από ένα κτίριο που κατέρρευσε, εφάρμοσαν την γρήγορη χορήγηση υγρών από την στιγμή που διαπιστώθηκαν οι ασθενείς μέσα στα ερείπια, η διάρκεια παραμονής των οποίων μέσα στα συντρίμια ήταν από 1-28 ώρες. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν τόσα υγρά ώστε να αποβάλλουν για τις επόμενες 60 ώρες 300 ml ούρων ανά ώρα. Τα υγρά που χορηγήθηκαν ήταν 4,5% NaCl μέσα σε D/W 5%, μέσα στο οποίο προσθέτονταν και NaHCO_3 (44 mEq), έτσι ώστε τα ούρα να γίνονται αλκαλικά ($\text{pH} > 6,5$). Σε όσους ασθενείς δεν είχαν ικανοποιητική διούρηση χορηγήθηκε μαννιτόλη (1 gr/kgBΣ) και σε όσους έγιναν αλκαλαιμικοί δόθηκε ακεταζολαμίδη. Αποτέλεσμα της αγωγής αυτής ήταν οι ασθενείς κατά το διάστημα των 60 ωρών να γίνουν θετικοί σε υγρά (κατά 12 περίπου λίτρα ο καθένας), αλλά να μην εμφανίσει κανένας ONB. Τα επιπλέον υγρά που δόθηκαν πήγαν στα βλαμμένα μέλη, τα οποία τώρα παρουσίαζαν έντονο οίδημα, για το οποίο δεν χρειάστηκε καμία ιατρική παρέμβαση. Φαίνεται ότι η γρήγορη έναρξη χορήγησης υγρών, η αύξηση της ποσότητας των ούρων που αποβάλλονται ανά ώρα και η αλκαλοποίηση των ούρων αποτελούν σημαντικά προληπτικά μέτρα για την πρόληψη της ONB από τραυματική ραβδομύλυση. Βεβαίως η προστατευτική επίδραση της αλκαλοποίησης των ούρων στην αποτροπή της ONB από ραβδομύλυση δείχτηκε σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε μυοσφαιρίνη, όπου αυτά με pH ούρων < 6 εμφάνισαν ONB, ενώ αυτά με pH ούρων > 6 δεν εμφάνισαν.

Εκτός από τη χορήγηση υγρών, τα διουρητικά και δη η μαννιτόλη με ή χωρίς φουροσεμίδη παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ONB από μυοσφαιρίνη. Η μαννιτόλη μπορεί να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία διαμέσου πολλών μηχανισμών. Προκαλεί αύξηση του ενδαγγειακού όγκου και μειώνει την γλοιότητα του αίματος, επιδράσεις που είναι σαφές ότι βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία. Η μαννιτόλη επίσης είναι γνωστός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και μπορεί διαμέσου της επίδρασης αυτής να προάγει την διούρηση. Οι Eneas και συν σε 20 ασθενείς με μυοσφαιρινουρία διαπίστωσαν ότι ορισμένοι τουλάχιστον ασθενείς απαντούν στην αγωγή αυτή και θεώρησαν ότι αυτή τροποποιεί την κλινική πορεία την μυοσφαιρινουρικής ONB.

Το κύριο στάδιο πρόληψης της ONB από ραβδομύλωση περιλαμβάνει την χορήγηση διττανθρακικών. Στόχος είναι να διατηρούνται τα ούρα αλκαλικά έτσι ώστε να εμποδίζεται η διάσπαση της μυοσφαιρίνης (που γίνεται σε $\text{pH} < 5,6$) σε αιμοσιδηρίνη. Η χορήγηση διττανθρακικών έχει προταθεί ως προληπτικό μέτρο, αν και άλλοι δεν το συστήνουν. Τα διττανθρακικά σύμφωνα με αυτούς που υποστηρίζουν τη χορήγησή τους πρέπει να δίνονται άσχετα με το αν υπάρχει μεταβολική οξέωση. Σε ασθενή μας με νόσο McArdle που έκανε βαριά ραβδομύλωση ($\text{CPK} = 80.000 \text{ U/L}$) τέθηκε αγωγή με $3.000 \text{ ml D/W } 5\%$ όπου μέσα σε κάθε λίτρο προστέθηκαν $10 \text{ amp NaHCO}_3 \text{ } 4\% (40 \text{ mEq})$ και σε λήψη υγρών από το στόμα, έτσι ώστε ο όγκος των ούρων να είναι πάνω από 4.000 ml ανά 24ωρο καθημερινά. Ο ασθενής μετά από νοσηλεία 11 ημερών δεν εγκατέστησε ONB και εξήλθε του νοσοκομείου σε αρίστη κατάσταση.

Τέλος ένα πολύ σημαντικό σημείο είναι και η έγκαιρη διάγνωση της ραβδομύλωσης, διότι έτσι είμαστε έτοιμοι να αποτρέψουμε ή να αντιμετωπίσουμε σοβαρές επιπλοκές της, όπως την υπερκαλιαιμία και την υπασβεστιαίμια.

Θεραπεία

Η αρχική αντιμετώπιση της ραβδομύλωσης πρέπει να περιλαμβάνει τη γρήγορη διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών (ιδιαίτερα της υπερκαλιαιμίας), της υπερθερμίας και της υπογκαιμίας. Η παραπέρα μυϊκή νέκρωση πρέπει να αποτρέπεται διαμέσου διακοπής των μυϊκών σπασμών αν υπάρχουν.

1. Ο μειωμένος ενδαγγειακός όγκος πρέπει να αποκαθίσταται με τη χορήγηση επαρκούς ποσότητας υγρών, τα οποία αν είναι δυνατό να περιέχουν και διττανθρακικά.

2. Κατόπιν αυτού πρέπει να χορηγούνται 25 gr μαννιτόλης (125 ml διαλύματος 20%) μαζί με 100 mEq NaHCO_3 τα οποία τοποθετούνται μέσα σε 900 ml Distil water.

Το διάλυμα αυτό πρέπει να δίδεται με ρυθμό 250 ml/ώρα για 4 ώρες. Η χρήση των διττανθρακικών καθιστά την μυσσφαιρίνη, αλλά και το ουρικό οξύ διαλυτά και έτσι είναι πιθανό να αποτρέπει την ONB, αφού αυτά εμπλέκονται στην παθογένειά της.

3. Οι ασθενείς που έχουν μετά την εφαρμογή των παραπάνω ικανοποιητική διούρηση πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ικανοποιητικό όγκο υγρών (NaCl 0,9%), έτσι ώστε να αναπληρώνουν τις ανάγκες τους και να συνεχίζουν έτσι μέχρις ότου η κρεατινίνη του ορού αρχίσει να μειώνεται.

4. Σε όσους δεν απαντούν στο διάλυμα μαννιτόλης-διττανθρακικών πρέπει να δίνεται φουροσεμίδη (200-250 mg ενδοφλέβια μέσα σε διάστημα 10-15 λεπτών). Αν αποκατασταθεί η διούρηση πρέπει οι όγκοι των υγρών που χάνονται δια των ούρων να δίνονται ταυτόχρονα στον ασθενή ενδοφλέβια.

5. Αυτοί που δεν απαντούν στα παραπάνω θεραπευτικά μέτρα πρέπει να αρχίζουν αιμοκάθαρση. Η μυσσφαιρίνη λόγω του μικρού της MB (MB=17.800) απομακρύνεται δια της περιτοναϊκής κάθαρσης, όχι όμως και δια φίλτρου αιμοκάθαρσης από κουπροφάνη. Ωστόσο φίλτρα πολυακρυλονιτρίλης επιτρέπουν την δίοδο μορίων MB=20.000 daltons οπότε επιτρέπουν και την δίοδο της μυσσφαιρίνης. Η αφαίρεση αυτή διαπιστώθηκε ότι δεν είναι σημαντική όταν η μυική βλάβη είναι πολύ έντονη.

Από τους 29 ασθενείς με ONB από ραβδομύλυση οι 13 (7 μη ολιγουρικοί και 6 ολιγουρικοί) χρειάστηκαν αιμοκάθαρση. Η καθημερινή αιμοκάθαρση συχνά επιβάλλεται για τις πρώτες ημέρες, έως ότου η εκτεταμένη μυική καταστροφή περιοριστεί και μειωθεί ο ρυθμός αύξησης της ουρίας και του K⁺ του ορού. Από τους δικούς μας ασθενείς οι 8 χρειάστηκαν εξωνεφρική κάθαρση.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πλασμαφαίρεση είναι αρκετά καλή για την αφαίρεση σημαντικών ποσοτήτων μυσσφαιρίνης (αφαιρούνται 31,2 mg μυσσφαιρίνης σε κάθε 3 λίτρα πλάσματος που αφαιρούνται).

Σημειώνεται ότι ενώ η υπασβεστιαϊμία δεν χρειάζεται καμία αντιμετώπιση, η υπερασβεστιαϊμία πρέπει να αντιμετωπίζεται ή και να προλαμβάνεται. Σ' αυτό το

τελευταίο συμβάλλει και η κινητοποίηση του ασθενή με ONB από ραβδομύωση. Η χορήγηση διαλυμάτων NaCl με φουροσεμίδη βοηθά στην αντιμετώπιση εγκατεστημένης υπερασβεστιαμίας. Τέλος η αιμοκάθαρση με διάλυμα που δεν περιέχει διττανθρακικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν χρειαστεί.