

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Μεταβολική οξέωση στη ραβδομύωση Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η ραβδομύωση ορίζεται ως σύνδρομο, το οποίο εμφανίζεται μετά από καταστροφή (λύση) ή διαταραχή στην παραγωγή/κατανάλωση ενέργειας των μυϊκών κυττάρων. Τα αίτια της ραβδομύωσης διακρίνονται σε φυσικά και μη φυσικά. Η λύση των μυϊκών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση και την είσοδο στην κυκλοφορία μεγάλων ποσοτήτων οργανικών και ανόργανων κυτταρικών ενώσεων ή στοιχείων (π.χ. πρωτεΐνες/μυοσφαιρίνη, φωσφόρος, κάλιο, ουρικό οξύ κ.λπ.). Τα κυτταρικά αυτά προϊόντα είναι υπεύθυνα για το φάσμα των κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων στη ραβδομύωση. Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) με αυξημένο χάσμα ανιόντων είναι μια από τις επιπλοκές της ραβδομύωσης. Αίτια της ΜΟ αποτελούν η ενδογενής προσθήκη οξέων, η υπερκαλιαιμία και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ). Η τελευταία αποτελεί τη σοβαρότερη ίσως κλινική συνέπεια της ραβδομύωσης, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από τη σοβαρότητα αυτής. Οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΟΝΑ είναι η νεφρική αγγειοσπασση, η σωληναριακή απόφραξη, η τοξικότητα της μυοσφαιρίνης και η οξείδωση των λιπιδίων.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρχαιότερη αναφορά για τη ραβδομύωση βρίσκεται στη Βίβλο (βιβλίο των Αριθμών), όπου αναφέρεται ότι οι περισσότεροι θάνατοι των Εβραίων κατά την έξοδό τους από την Αίγυπτο οφείλονταν στην υπερβολική κατανάλωση ορτυκιών.<sup>1</sup> Στη σύγχρονη βιβλιογραφία, για πρώτη φορά γίνεται αναφορά το 1881 ενός συνδρόμου με μυοσφαιρινουρία,<sup>2</sup> ενώ τον 20ό αιώνα περιγράφεται η ιδιοπαθής μορφή της ραβδομύωσης.<sup>3</sup> Κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου, η τραυματική ραβδομύωση αποτέλεσε την κύρια αιτία της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ) στους στρατιώτες.<sup>4</sup>

Η ραβδομύωση ορίζεται ως σύνδρομο με κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, το οποίο εμφανίζεται μετά από καταστροφή (λύση) ή διαταραχή στην παραγωγή/κατανάλωση ενέργειας των μυϊκών κυττάρων.<sup>5</sup> Τα αίτια της ραβδομύωσης διακρίνονται σε (α) φυσικά, όπως π.χ. τραυματισμοί, απόφραξη αγγείων, υπερβολική καταπόνηση μυών, ηλεκτροπληξία, υπερθερμία και (β) μη φυσικά, όπως π.χ. μεταβολικές μωσαπάθειες, φάρμακα, τοξίνες, λοιμώξεις, ενδοκρινικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (πίν. 1).<sup>6</sup>

Η λύση των μυϊκών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση και την είσοδο στην κυκλοφορία μεγάλων

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(2):135-140  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(2):135-140

Ε.Μ. Παππάς,<sup>1</sup>  
Ε.Χ. Ντουνούση,<sup>1</sup>  
Κ.Π. Κατωπόδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Νεφρολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

<sup>2</sup>Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό  
Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα

Metabolic acidosis  
in rhabdomyolysis:  
Pathophysiological mechanisms

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Μεταβολική οξέωση  
Ραβδομύωση

Υποβλήθηκε 18.12.2012  
Εγκρίθηκε 28.12.2012

ποσοτήτων οργανικών και ανόργανων κυτταρικών ενώσεων ή στοιχείων (π.χ. πρωτεΐνες, φωσφόρος, κάλιο, ουρικό οξύ κ.λπ.), οι οποίες προέρχονται από τα κατεστραμμένα κύτταρα. Η μυοσφαιρίνη (Mb) (πρωτεΐνη μέσου μοριακού βάρους) είναι ένα από τα κυρίαρχα ενδοκυττάρια πρωτεϊνικά στοιχεία που απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες στην κυκλοφορία. Τα κυτταρικά αυτά προϊόντα είναι υπεύθυνα για το φάσμα των κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων στη ραβδομύωση. Μεταξύ των βιοχημικών διαταραχών στη ραβδομύωση είναι και η εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ). Πριν από την περιγραφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΜΟ, συνοπτικά θα αναφερθούν στοιχεία των παθοφυσιολογικών διεργασιών που ακολουθούν την κακοποίηση των ιστών και συμβάλλουν στην κυτταρική ρήξη.

### 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΥΟΛΥΣΗΣ

Οι παθοφυσιολογικές διεργασίες οι οποίες αναπτύσσονται κατά τη διαδικασία της μύωσης που προκαλείται από τις προαναφερθείσες αιτίες (πίν. 1) και οι οποίες, τελικά, οδηγούν στην καταστροφή (ρήξη) των κυττάρων είναι οι ακόλουθες.

**Πίνακας 1.** Αίτια ραβδομυόλυσης.

<b>A. Φυσικά αίτια</b>	<b>B. Μη φυσικά αίτια</b>
A-1. <i>Τραύμα και συμπίεση (compression)</i>	B-1. <i>Μεταβολικές μυοπάθειες</i>
A-1α. Τροχαία ή εργατικά ατυχήματα	B-1α. Νόσος του McArdle
A-1β. Φυσικές καταστροφές	B-1β. Ανεπάρκεια μιτοχονδριακών αναπνευστικών ενζύμων
A-1γ. Καταχρήσεις ποτών/φαρμάκων/ουσιών	B-1γ. Έλλειψη τρανσφεράσης της καρνιτίνης (carnitine palmitoyl transferase)
A-1δ. Μακροχρόνια χρήση δηλητηρίων	B-1δ. Έλλειψη φωσφο-φρουκτοκινάσης (phosphofruktokinase)
A-1ε. Κακοποίηση	B-2. <i>Φάρμακα</i>
A-2. <i>Απόφραξη ή μειωμένη αιματική ροή των αγγείων</i>	B-2α. Οινόπνευμα
A-2α. Θρόμβωση	B-2β. Διουρητικά
A-2β. Εμβολή	B-2γ. Αμφοτερικίνη Β
A-2γ. Σύσφιξη αγγείων	B-2δ. Αμφεταμίνη
A-2δ. Καταπληξία (shock)	B-2ε. Κοκαΐνη
A-3. <i>Καταπόνηση μυών</i>	B-2στ. Κορτικοστεροειδή
A-3α. Άσκηση	B-2ζ. Φιβράτες/στατίνες
A-3β. Επιληψία	B-2η. Ναρκωτικά/ηρωίνη
A-3γ. Ψυχιατρική διέγερση	B-2θ. Κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος
A-3δ. Τρομώδες παραλήρημα	B-2ι. Ισονιαζίδη
A-3ε. Τέτανος	B-2κ. Λικορίνη (γλυκόριζα)
A-3στ. Υπερβολική δόση αμφεταμίνης	B-3. <i>Τοξίνες</i>
A-3ζ. «Έκσταση»	B-3α. Δηλητήρια φιδιών
A-3η. Κρίση άσθματος	B-3β. Νόσος του Haff [Buffalo fish (ΗΠΑ), burbot (Ευρώπη)]
A-4. <i>Ηλεκτρικό ρεύμα</i>	B-4. <i>Λοιμώξεις</i>
A-4α. Υψηλής τάσης ηλεκτρική βλάβη	B-4α. Τοπικές λοιμώξεις (πυομυοσίτιδες)
A-4β. Κεραυνοπληξία	B-4β. Μεταστατικές λοιμώξεις (σήψη)
A-4γ. Καρδιακή ανάταξη	B-4γ. Συστηματικές λοιμώξεις
A-5. <i>Υπερθερμία</i>	– Σαλμονέλα ( <i>Salmonella</i> )
A-5α. Άσκηση	– Λεγεωνέλα ( <i>Legionella</i> )
A-5β. Σηψαιμία	– Ελονοσία ( <i>Falciparum malaria</i> )
A-5γ. Υψηλές θερμοκρασίες περιβάλλοντος	– HIV (human immunodeficiency virus)
A-5δ. Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο	– Ιός Coxsackie
A-5ε. Κακόηθης υπερθερμία	– Ιοί έρπητα (herpes viruses)
	– Τουλαραιμία (tularemia)
	B-5. <i>Ενδοκρινικές διαταραχές</i>
	B-5α. Υποθυρεοειδισμός
	B-5β. Διαβητικό κώμα (οφειλόμενο σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές)
	B-6. <i>Ηλεκτρολυτικές διαταραχές</i>
	B-6α. Υποκαλιαιμία
	B-6β. Υπασβεστιαμία
	B-6γ. Υποφωσφαταιμία
	B-6δ. Υπονατρίαμια
	B-6ε. Υπερνατρίαμια
	B-6στ. Υπεροσμωτικές καταστάσεις
	B-7. <i>Πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα</i>

## 2.1. Διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού

Η κακοποίηση (stretching) των κυττάρων προκαλεί την αυξημένη είσοδο ιόντων νατρίου ( $\text{Na}^+$ ), χλωρίου ( $\text{Cl}^-$ ) και  $\text{H}_2\text{O}$  στον ενδοκυττάριο χώρο, γεγονός το οποίο οδηγεί σε κυτταρικό οίδημα (διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κυττάρων).<sup>5</sup> Επίσης, παρατηρείται αυξημένη είσοδος στα κύτταρα ιόντων ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ) στην προσπάθεια του οργανισμού να το ανταλλάξει με ιόντα  $\text{Na}^+$ , τα οποία προηγουμένως είχαν εισέλθει στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα. Οι μεγάλες αυτές ποσότητες του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$  επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα κυτταρική σύσπαση (εξ αιτίας της αλλαγής της ηλεκτροχημικής ισορροπίας), με αποτέλεσμα την εξάντληση των αποθεμάτων της κυτταρικής ενέργειας και στη συνέχεια τον κυτταρικό θάνατο.<sup>7</sup> Επιπρόσθετα, η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση του  $\text{Ca}^{2+}$  ενεργοποιεί διάφορα κυτταρικά ένζυμα, όπως τη φωσφολιπάση- $\text{A}_2$ , καθώς και διάφορα αγγειοδραστικά μόρια και πρωτεάσες, τα οποία συμβάλλουν στην κυτταρική λύση.<sup>6,8</sup> Τέλος, η προαναφερθείσα ηλεκτροχημική διαταραχή οδηγεί επιπρόσθετα στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου ( $\text{O}_2$ ), οι οποίες συμμετέχουν από κοινού με τα διεγερμένα ουδετερόφιλα στις φλεγμονώδεις διαδικασίες που προηγούνται του κυτταρικού θανάτου.<sup>8,9</sup>

## 2.2. Διαταραχή/βλάβη κατά την επαναιμάτωση

Στους ιστούς που έχουν υποστεί ισχαιμία, η προηγηθείσα κυτταρική βλάβη επιδεινώνεται κατά την περίοδο της επαναιμάτωσης (reperfusion injury) των ιστών.

Η επαναιμάτωση των ιστών, οι οποίοι είχαν υποστεί είτε λειτουργική (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου) είτε μηχανική (π.χ. τραύμα) ισχαιμία, προκαλεί αφ' ενός τη συσσώρευση λευκοκυττάρων εντός των κατεστραμμένων ιστών και αφ' ετέρου την παραγωγή ελευθέρων ριζών  $\text{O}_2$  (η παραγωγή των οποίων επιτείνεται μετά από την επαναιμάτωση). Τα δύο αυτά γεγονότα είναι υπεύθυνα για τη διέγερση φλεγμονωδών διαδικασιών που συμβάλλουν σημαντικά στον κυτταρικό θάνατο.<sup>6,10</sup> Οι Better και Stein προτείνουν ότι η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων υγρών θα πρέπει να αρχίζει στον τόπο όπου συνέβη το ατύχημα και πριν από την έναρξη μεταφοράς του θύματος.<sup>11</sup>

## 2.3. Σύνδρομο διαμερίσματος

Η σύνθλιψη των μυϊκών κυττάρων μεταξύ των οστών, των περιτονιών και των άλλων μυϊκών ομάδων αφ' ενός και αφ' ετέρου το κυτταρικό οίδημα (διαταραχή των εξαρτώμενων από την κυτταρική ενέργεια αντλιών της κυτταρικής μεμβράνης) οδηγούν με τη σειρά τους σε διαταραχή των πιέσεων (κυρίως της υδροστατικής) στα διάφορα διαμερί-

σματα (ενδοκυττάριο, εξωκυττάριο) των ιστών που έχουν υποστεί τη βλάβη. Η υψηλή υδροστατική πίεση προκαλεί περαιτέρω επιδείνωση της προϋπάρχουσας ιστικής βλάβης (συμπίεση των ιστών) με επιδείνωση της προϋπάρχουσας ισχαιμίας. Είναι γενικά αποδεκτό ότι υδροστατική πίεση  $>30$  mmHg προκαλεί σημαντικού βαθμού ισχαιμία.<sup>6</sup> Η μέτρηση της υδροστατικής πίεσης μεταξύ των ιστών αποτελεί την παράμετρο εκείνη που θα καθορίσει το εάν θα πραγματοποιηθεί σχάση ή όχι του τραύματος. Σε ασθενείς με φυσιολογική συστηματική αρτηριακή πίεση, η σχάση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί όταν η πίεση μεταξύ των μυών είναι  $>50$  mmHg ή όταν πίεση που κυμαίνεται στα 30–50 mmHg δεν δείχνει τάση υποχώρησης μετά από 6 ώρες.<sup>6</sup>

## 3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΣΤΗ ΡΑΒΔΟΜΥΟΛΥΣΗ

Ο κυτταρικός θάνατος, ο οποίος επέρχεται εξ αιτίας των διεργασιών που προαναφέρθηκαν, οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων οργανικών και ανόργανων κυτταρικών στοιχείων στην κυκλοφορία και στην εμφάνιση τοξικών κλινικο-εργαστηριακών εκδηλώσεων. Οι επιπλοκές αυτές είναι σε αρκετές περιπτώσεις δυνητικά θανατηφόρες.<sup>12</sup> Η ΜΟ με αυξημένο χάσμα ανιόντων, όπως προαναφέρθηκε, είναι μια από τις εν λόγω επιπλοκές.<sup>13</sup> Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΜΟ περιγράφονται στη συνέχεια.

### 3.1. Ενδογενής προσθήκη οξέων

Η απελευθέρωση και η είσοδος στην κυκλοφορία μεγάλων ποσοτήτων οργανικών οξέων ή πρόδρομων μορφών οξέων έχει ως αποτέλεσμα την οξεία εγκατάσταση ΜΟ.<sup>13</sup> Επιπρόσθετα, το γαλακτικό οξύ που απελευθερώνεται από τους ιστούς οι οποίοι ισχαιμούν και εισέρχεται στην κυκλοφορία επιδεινώνει την ήδη προϋπάρχουσα ΜΟ. Η εγκατασταθείσα ΜΟ μπορεί να καταστεί άκρως επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς στην περίπτωση κατά την οποία συνυπάρχει και ηπατική δυσλειτουργία (αδυναμία μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος), που προκαλείται εξ αιτίας της πιθανά συνυπάρχουσας υποογκαιμίας.<sup>6</sup>

### 3.2. Υπερκαλιαιμία

Εκτός των οργανικών οξέων, τα οποία προκαλούν την εμφάνιση της ΜΟ, η καταστροφή των κυττάρων έχει ως συνέπεια και την απελευθέρωση ανόργανων στοιχείων, όπως καλίου ( $\text{K}^+$ ),  $\text{Ca}^{2+}$  και φωσφόρου.

Η είσοδος στον εξωκυττάριο χώρο και κατ'επέκταση στον ενδαγγειακό μεγάλης ποσότητας  $\text{K}^+$  οδηγεί στην εμφάνιση οξείας υπερκαλιαιμίας. Η εγκατάσταση της υπερκαλιαιμίας

επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα ΜΟ, επειδή στην προσπάθειά του ο οργανισμός να την αντιμετωπίσει μετακινεί ιόντα  $K^+$  προς το ενδοκυττάριο διαμέρισμα, ανταλλάσσοντας ένα ιόν  $K^+$  με ένα ιόν  $H^+$ , το οποίο στη συνέχεια εισέρχεται στην κυκλοφορία αυξάνοντας το βαθμό της ΜΟ. Αξίζει να σημειωθεί ότι νέκρωση μυϊκού ιστού βάρους 150 g προκαλεί την απελευθέρωση και την είσοδο στην κυκλοφορία 15 mEq  $K^+$  (1 amp KCl 10% ~ 13 mEq  $K^+$ ).<sup>13</sup>

### 3.3. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Η σοβαρότερη ίσως κλινική συνέπεια της ραβδομύδωσης είναι η ΟΝΑ, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της ραβδομύδωσης. Να σημειωθεί ότι η ΟΝΑ που συνοδεύει τη ραβδομύδωση ενδεχομένως να μην οφείλεται σε αυτή καθ' αυτή τη ραβδομύδωση, αλλά σε καταστάσεις όπως η υποογκαιμία, η σήψη και η κατάχρηση νεφροτοξικών φαρμάκων.<sup>6</sup> Η ΜΟ που προκαλείται από την ΟΝΑ είναι ανεξάρτητη της ΜΟ η οποία οφείλεται αποκλειστικά στην είσοδο στην κυκλοφορία ιόντων  $K^+$  και οργανικών οξέων, όπως προαναφέρθηκε. Για την καλύτερη κατανόηση της ΟΝΑ που εμφανίζεται στη ραβδομύδωση ακολουθεί η περιγραφή των κυριότερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εμφάνισή της και οι οποίοι συνοψίζονται στη νεφρική αγγειοσύσπαση, στη σωληναριακή απόφραξη, στην τοξικότητα της Μb και στην οξειδωση των λιπιδίων.

**3.3.1. Νεφρική αγγειοσύσπαση.** Ποσοστό 40–50% του σωματικού βάρους του μέσου ενήλικα αφορά στο μυϊκό σύστημα, η αιμάτωση του οποίου αποτελεί περίπου το 20% της καρδιακής παροχής.<sup>14</sup> Κατά τη ραβδομύδωση, ο δραστικός όγκος της κυκλοφορίας μειώνεται σημαντικά εξ αιτίας της μεγάλης απώλειας (διαφυγή) υγρών στους κατεστραμμένους ιστούς (απώλεια στον τρίτο χώρο). Έχει αναφερθεί ότι η απώλεια υγρών στην περιοχή της μυϊκής βλάβης μπορεί να φθάσει και μέχρι 18 L.<sup>15</sup> Το αποτέλεσμα αυτής της διαφυγής και της προκληθείσας υποογκαιμίας είναι η μείωση της νεφρικής αιμάτωσης (μείωση δραστικής νεφρικής αιμάτωσης, ERBF).<sup>16</sup> Η συγκεκριμένη μείωση του ERBF οδηγεί σε σημαντικό βαθμό ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR) και στην εγκατάσταση ολιγουρικής ΟΝΑ. Παράλληλα, η υποογκαιμία προκαλεί την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως π.χ. διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στην προσπάθεια αποκατάστασης του ενδαγγειακού όγκου.<sup>16</sup>

Άλλες αγγειοδραστικές ουσίες οι οποίες επιδεινώνουν τη νεφρική αγγειοσύσπαση είναι π.χ. η ενδοθληίνη,<sup>17</sup> ενώ η θρομβοξάνη- $A_2$  δρα προστατευτικά στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.<sup>18</sup>

Τέλος, η παραγόμενη σε μεγάλες ποσότητες Μb αναφέρεται ότι έχει άμεση αγγειοσυσπαστική δράση, κυρίως σε όξινο pH, συμβάλλοντας και αυτή στη νεφρική αγγειοσύσπαση και στη μείωση του GFR.<sup>19</sup> Η δράση αυτή της Μb πιθανόν να ασκείται μέσω της μείωσης (κατανάλωσης/δέσμευσης) του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο δρα προστατευτικά στη νεφρική αιμάτωση, ιδίως της μυελώδους μοίρας του νεφρού.<sup>20</sup>

**3.3.2. Σωληναριακή απόφραξη.** Η Μb είναι μια πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 17.699 Daltons και με ακτίνα στερεοδομής 54 Å (υποτριπλάσια σχεδόν της Hb).<sup>21</sup> Η συγκέντρωσή της φυσιολογικά στον ορό είναι 3–80 μg/L. Διηθείται ελεύθερα και εισέρχεται στα ούρα όταν η συγκέντρωσή της στον ορό είναι >15 μg/L.<sup>5</sup> Μετά την είσοδό της στα ούρα, προοδευτικά συμπυκνώνεται (αύξηση της συγκέντρωσης στο σωληναριακό αυλό), εξ αιτίας της αυξημένης επαναρρόφησης του  $H_2O$  (μαζί με ιόντα  $Na^+$ ), στην προσπάθεια αποκατάστασης του ενδαγγειακού όγκου, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε έχει μειωθεί δραστικά. Αν και η διαλυτότητα της Μb είναι αρκετά μεγάλη, ο συνδυασμός της υψηλής συγκέντρωσης της Μb με το όξινο pH των ούρων ευοδώνει το σχηματισμό σύμπλοκης ένωσης της Μb και της φυσιολογικά παραγόμενης πρωτεΐνης Tamm-Horsfall (Mb-Tamm-Horsfall complex), όπως αρχικά είχε περιγραφεί από τους Bywaters και Beall.<sup>4</sup>

Ο εν λόγω σχηματισμός των κρυστάλλων προκαλεί ενδοσωληναριακή απόφραξη και, όπως αναμένεται, αύξηση των ενδοσωληναριακών υδροστατικών πιέσεων. Το τελευταίο, με τη σειρά του, οδηγεί σε διέγερση του σωληναριο-σπειραματικού παλίνδρομου μηχανισμού, ο οποίος προκαλεί οξεία μείωση του GFR.<sup>22</sup> Ωστόσο, πειραματικές μελέτες με μικροπαρακεντήσεις έδειξαν ότι η ενδοσωληναριακή υδροστατική πίεση είναι χαμηλή, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί με τη διαφυγή των ούρων διά μέσου των κατεστραμμένων επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων.<sup>16</sup>

**3.3.3. Τοξικότητα της Μb.** Η Μb, εκτός από την αγγειοσύσπαση των νεφρικών αγγείων και τη μείωση του GFR, έχει και άμεση τοξικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων. Η Μb, όπως προαναφέρθηκε, διηθείται ταχέως χωρίς ενδαγγειακή μετατροπή/διάσπαση, σε αντίθεση με την αιμοσφαιρίνη (Hb) [μοριακό βάρος 64.000 Daltons, ακτίνα στερεοδομής 150 Å],<sup>23</sup> η οποία ενδαγγειακά διασπάται σε α και β διμερή και ακολούθως διηθείται.<sup>22</sup>

Και οι δύο πρωτεΐνες (Mb, Hb) φυσιολογικά επαναρροφώνται εξ ολοκλήρου στην περιοχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, με το μηχανισμό της ενδοκύτωσης

(πινοκύτωση). Στη συνέχεια, υφίστανται ενδοκυττάριο μεταβολισμό (καταβολισμό) μέσω του κύκλου της πορφυρίνης. Ο μεταβολισμός τους έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερου σιδήρου ( $Fe^{2+}$ ), ο οποίος με τη σειρά του μετατρέπεται σε φερίτίνη και αποθηκεύεται.

Στη ραβδομυόλυση, η ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων να μετατρέπουν τον  $Fe^{2+}$  σε φερίτίνη υπερκαλύπτεται (υφίσταται κορεσμό), με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια συσσώρευση  $Fe^{2+}$ .

Ο ελεύθερος ενδοκυττάριος  $Fe^{2+}$  προκαλεί στη συνέχεια (μέσω της ικανότητάς του να παρέχει ηλεκτρόνια) την παραγωγή  $O_2$  και ελευθέρων ριζών  $O_2$ , καθώς επίσης και ελευθέρων ριζών από άλλα στοιχεία εκτός του  $O_2$  (νοποxygen free radicals), διεγείροντας έτσι το μηχανισμό του οξειδωτικού stress, ο οποίος συμμετέχει στην καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων.<sup>22,23</sup>

**3.3.4. Οξείδωση των λιπιδίων.** Η οξείδωση των λιπιδίων είναι ο τέταρτος μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται νεφρική βλάβη στη ραβδομυόλυση. Η έναρξη της οξείδωσης των λιπιδίων αναφέρεται ότι προέρχεται από την οξειδωτική δράση του  $Fe^{2+}$  (αντιδράσεις Fenton), η οποία προκαλεί την παραγωγή ελευθέρων ριζών  $O_2$ , υδροξυλίου ( $OH^{\cdot}$ ) και υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ).<sup>16</sup> Σε πειραματικές μελέτες αναφέρεται ότι η χρησιμοποίηση δεσφεριοξαμίνης αναστέλλει την προαναφερθείσα οξειδωτική διαδικασία (περιορίζοντας έτσι τον ελεύθερο  $Fe^{2+}$ ),

συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στον περιορισμό της νεφρικής βλάβης.<sup>25</sup> Οι ελεύθερες ρίζες  $O_2$  στη συνέχεια δρουν στο αραχιδονικό οξύ και προκαλούν την παραγωγή ισοπροστανίων ( $F_2$ -isoprostanes), ουσίες οι οποίες αποτελούν δείκτες της οξείδωσης των λιπιδίων. Επιπρόσθετα, οι ουσίες αυτές είναι και ισχυρά αγγειοσυσπαστικά μόρια ασκώντας τη δράση τους μέσω υποδοχέων παρόμοιων με τους υποδοχείς της θρομβοξανίνης (thromboxane-like receptors), αν και αναφέρεται ότι είναι υπεύθυνες και για την παραγωγή της ενδοθηλίνης.<sup>25</sup>

Εκτός του ελεύθερου  $Fe^{2+}$  και η Mb αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσει υπεροξείδωση του αραχιδονικού οξέος<sup>26</sup> και παραγωγή  $F_2$ -isoprostanes, κατά τη διαδικασία της οξείδωσης της LDL-λιποπρωτεΐνης, διαδικασία η οποία συνεχίστηκε και μετά την αφαίρεση του  $Fe^{2+}$  από τις καλλιέργειες.<sup>25</sup> Οι αντιδράσεις κατά τη διαδικασία της οξείδωσης των λιπιδίων μέσω της Mb επιτυγχάνονται χωρίς την ανάγκη εμπλοκής των αντιδράσεων Fenton.<sup>27</sup>

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παθοφυσιολογία της ΜΟ στη ραβδομυόλυση φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική με αλληλοεμπλεκόμενους μηχανισμούς τόσο σε κυτταρικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο. Κυρίως όμως οφείλεται στην ΟΝΑ που αναπτύσσεται και η οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί έγκαιρα, ακόμη και με εξωνεφρική κάθαρση, εκτός της συντηρητικής θεραπευτικής αγωγής.

#### ABSTRACT

##### Metabolic acidosis in rhabdomyolysis: Pathophysiological mechanisms

E.M. PAPPAS,<sup>1</sup> E.C. DOUNOUSI,<sup>1</sup> K.P. KATOPODIS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, <sup>2</sup>Department of Nephrology, General Hospital of Arta, Arta, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(2):135–140

Rhabdomyolysis is defined as a syndrome which occurs after damage/breakdown (lysis) of skeletal muscle cells. The causes of rhabdomyolysis can be divided into natural and unnatural. Large quantities of breakdown products of damaged muscle cells, including proteins, especially myoglobin (Mb), phosphorus, potassium, uric acid, etc., are released into the bloodstream. These products may be harmful and are responsible for a number of clinical symptoms and disturbances in laboratory tests observed in rhabdomyolysis. Metabolic acidosis (MO), with an increased anion gap, is one of the main complications of rhabdomyolysis. The causes of MO are an increase in endogenous acid, hyperkalemia and acute renal failure (ARF). The latter is perhaps the most serious clinical consequence of rhabdomyolysis, the severity of which depends on the severity of the rhabdomyolysis. The main pathophysiological mechanisms responsible for ARF are renal vasoconstriction, tubular obstruction, the toxicity of Mb and lipid oxidation.

**Key words:** Metabolic acidosis, Rhabdomyolysis

## Βιβλιογραφία

1. HOLY BIBLE. The book of numbers: Chapter 11, verses 31–35
2. FLEISCHER R. Über eine neue Form von Hämoglobinurie beim Menschen. *Berl Klin Wochenschr* 1881, 18:691–695
3. MEYER-BETZ F. Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskelähmungen verbundenen Fall von Hämoglobinurie. *Dtsch Arch Klin Med* 1911, 101:85
4. BYWATERS EG, BEALL D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1941, 1:427–432
5. POELS PJ, GABREËLS FJ. Rhabdomyolysis: A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993, 95:175–192
6. SINGH D, CHANDER V, CHOPRA K. Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005, 27:39–48
7. BRUMBACK RA, FEEDBACK DL, LEECH RW. Rhabdomyolysis in childhood. A primer on normal muscle function and selected metabolic myopathies characterized by disordered energy production. *Pediatr Clin North Am* 1992, 39:821–858
8. SLATER MS, MULLINS RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: A review. *J Am Coll Surg* 1998, 186:693–716
9. ZAGEN RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996, 49:314–326
10. ODEH M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991, 324:1417–1422
11. BETTER OS, STEIN JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990, 322:825–829
12. RON D, TAITELMAN U, MICHAELSON M, BAR-JOSEPH G, BURSZEIN S, BETTER OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984, 144:277–280
13. GABOW PA, KAEHNY WD, KELLEHER SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982, 61:141–152
14. KÖPPEL C. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced rhabdomyolysis. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989, 4:108–126
15. LEWIS W, DALAKAS MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1990, 1:417–422
16. HOLT S, MOORE K. Pathogenesis of renal failure on rhabdomyolysis: The role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000, 8:72–76
17. KARAM H, BRUNEVAL P, CLOZEL JP, LÖFLER BM, BARIÉTY J, CLOZEL M. Role of endothelin in acute renal failure due to rhabdomyolysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 274:481–486
18. BENABE JE, KLAHR S, HOFFMAN MK, MORRISON AR. Production of thromboxane A<sub>2</sub> by the kidney in glycerol-induced acute renal failure in the rabbit. *Prostaglandins* 1980, 19:333–347
19. HEYMAN SN, GREENBAUM R, SHINA A, ROSEN S, BREZIS M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: A role for acidosis? *Exp Nephrol* 1997, 5:210–216
20. HEYMAN SN, ROSEN S, FUCHS S, EPSTEIN FH, BREZIS M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: A role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:1066–1074
21. ZAIA J, ANNAN RS, BIEMANN K. The correct molecular weight of myoglobin, a common calibrant for mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1992, 6:32–36
22. VISWESWARAN P, GUNTUPALLI J. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999, 15:415–428
23. VAN BEEKVELT MC, COLIER WN, WEVERS RA, VAN ENGELEN BG. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O<sub>2</sub> consumption and blood flow in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001, 90:511–519
24. FREEMAN BA, CRAPO JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982, 447:412–426
25. PALLER MS. Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: Role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1988, 255:F539–F544
26. GRISHAM MB. Myoglobin-catalyzed hydrogen peroxide dependent arachidonic acid peroxidation. *J Free Radic Biol Med* 1985, 1:227–232
27. HOGG N, RICE-EVANS C, DARLEY-USMAR V, WILSON MT, PAGANGA G, BOURNE L. The role of lipid hydroperoxides in the myoglobin-dependent oxidation of LDL. *Arch Biochem Biophys* 1994, 314:39–44

Corresponding author:

K.P. Katopodis, General Hospital of Arta, GR-471 00 Arta, Greece  
e-mail: KatopodisK@gnartas.gr