



ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ

7⁰ ΕΞΑΜΗΝΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

**ΓΙΑΝΝΙΤΣΙΩΤΗ ΕΥΘΥΜΙΑ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΣ
Δ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ**

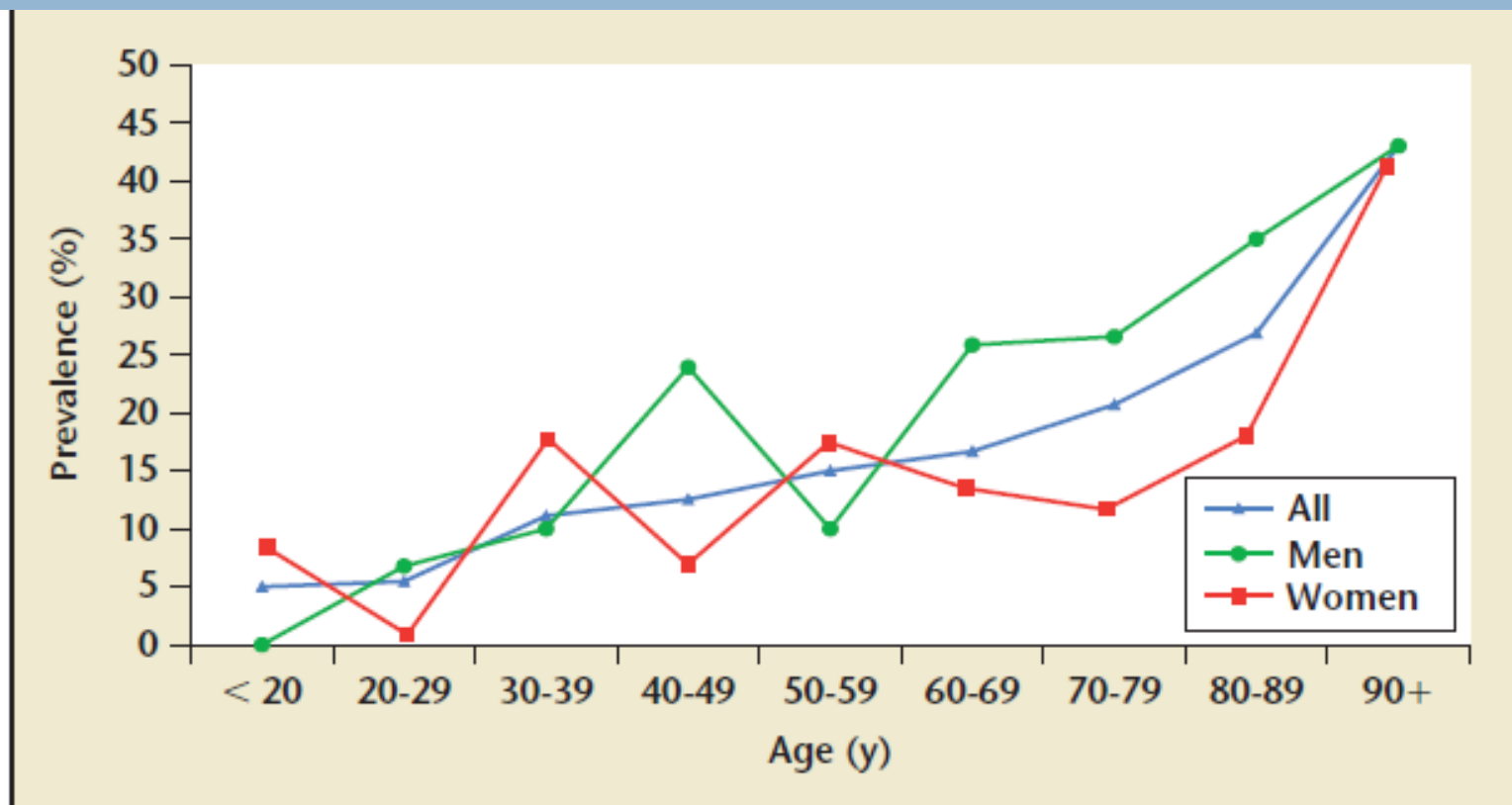
ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ;;

- Η παρουσία λίθων στη νεφρική πύελο ή/και στον ουρητήρα ή και στην ουροδόχο κύστη
- Είναι συνηθισμένος λόγος οξέος κοιλιακού άλγους με εντόπιση στη νεφρική χώρα.
- Αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες στο γενικό πληθυσμό

Επιδημιολογικά δεδομένα

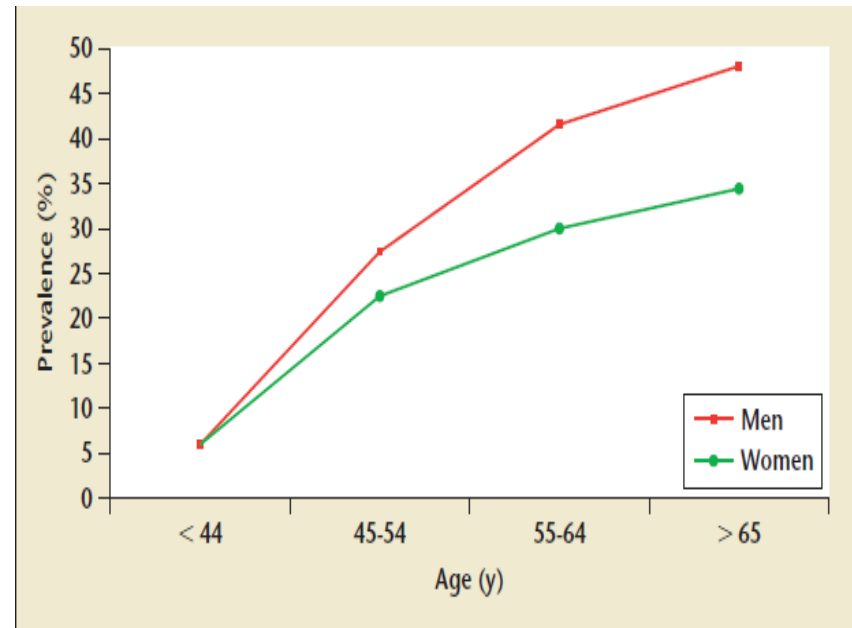
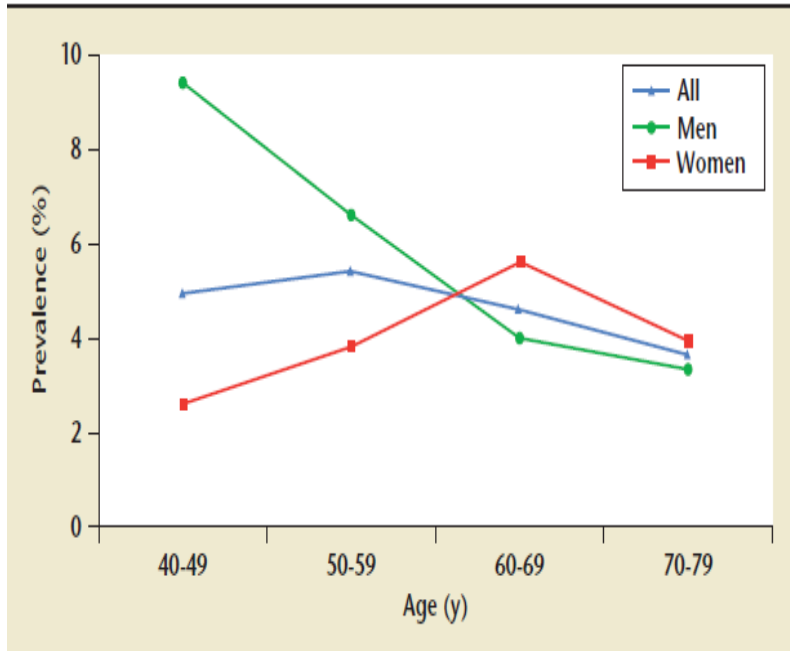
- Η επίπτωση νεφρολιθίασης στο γενικό πληθυσμό διαφέρει ανάλογα με:
 - Ηλικία
 - Φύλο
 - Γεωγραφική τοποθεσία
 - Έτος καταγραφής
 - Φυλή

Επίπτωση ανά φύλο και ηλικία



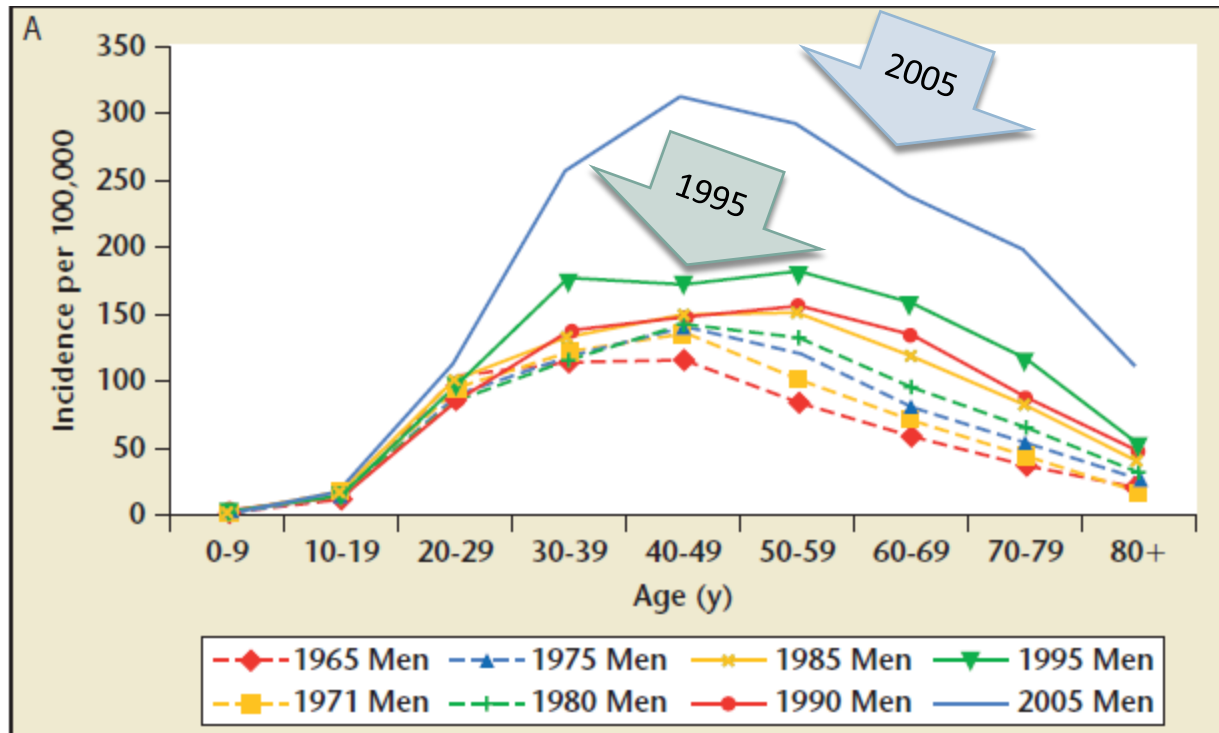
Θήβα, Ελλάδα 2006 : Από 5% σε <20 ετών ως >30% σε >80 ετών
Συχνότερη σε άνδρες (διεθνής αναλογία 2-1.5/1)

Γεωγραφική τοποθεσία



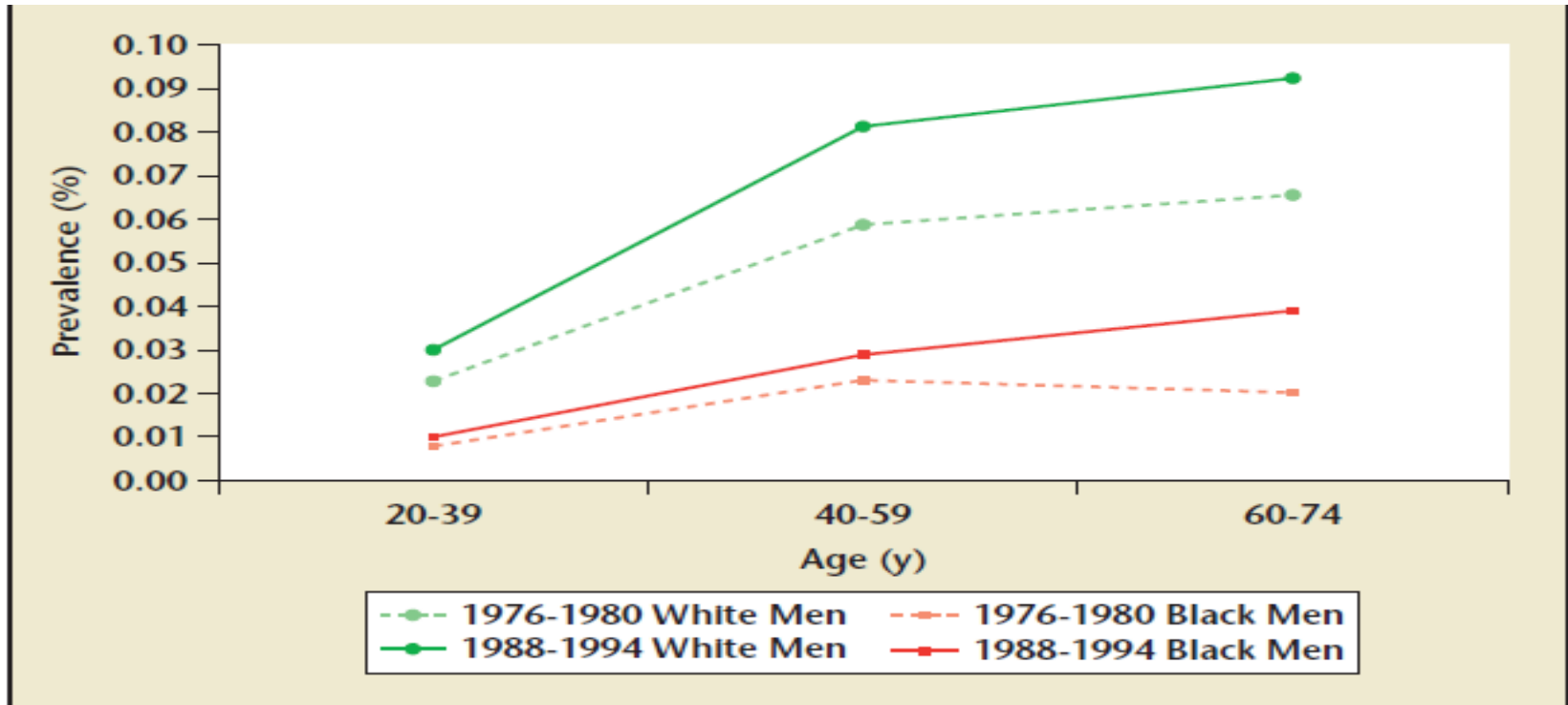
- Στην Κορέα (αρ) η επίπτωση μειώνεται με την ηλικία σε αντίθεση με την Ιταλία (δε)

Διαχρονική επίπτωση



□ Ιαπωνία: αύξηση επίπτωσης ανά δεκαετία.

Επίπτωση ανάλογα με τη φυλή



- Η επίπτωση της νεφρολιθίασης είναι σαφώς μεγαλύτερη στους λευκούς σε σχέση με τους έγχρωμους στις ΗΠΑ

Πού οφείλονται αυτές οι διαφορές;

Προδιαθεσικοί παράγοντες δημιουργίας νεφρικών λίθων

- Γενετικοί παράγοντες
- Διατροφικές συνήθειες
 - Αύξηση πρόσληψης φρουκτόζης, ασβεστίου και οξαλικών αλάτων, άλατος, ζωικής πρωτεΐνης
- Μειωμένη πρόσληψη νερού
- Υψηλές θερμοκρασίες περιβάλλοντος χώρου

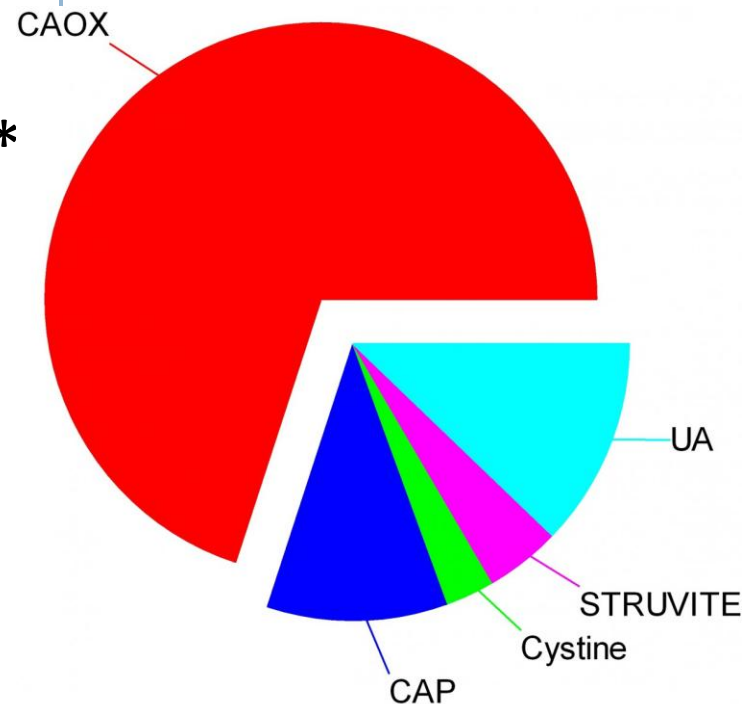
Νεφρολιθίαση και χρόνια νοσήματα

- Παχυσαρκία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Στεφανιαία νόσος
- Χρόνια νεφρική νόσος



οι Νεφρικοί λίθοι μπορεί να είναι:


- Οξαλικού ασβεστίου CaOx *
- Οξαλικού φωσφόρου CAP * (75-80%)
- Άλλοι (κυστίνης, στρουβίτη, ουρικού οξέος) 10-20%
- * CaOx & CAP μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο λίθο

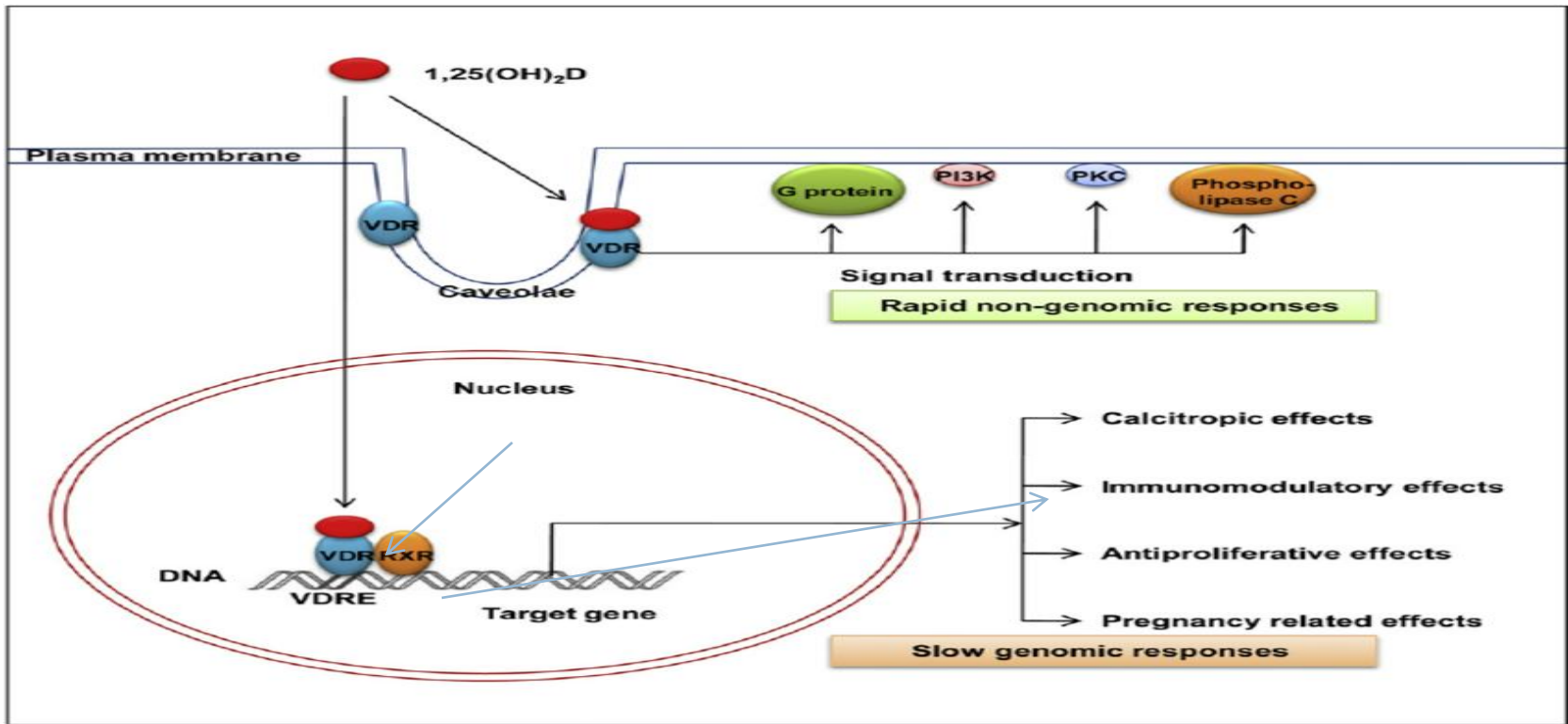


Μηχανισμοί δημιουργίας λίθων ασβεστίου

- Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία
- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Νεφρική σωληναριακή οξέωση
- Υπεροξαλουρία
- Υποκιτριουρία
- Υπερουρικοζουρία

Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία (50-55%)

- Αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από τον εντερικό σωλήνα
 - Αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά.
 - Διαταραχές στην επαναρρόφηση ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια
- 
- Ca^{++} ορού φυσιολογικό, επίπεδα παραθορμόνης ε.φ.ο., αυξημένα επίπεδα Ca^{++} στα ούρα. Αυξηση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

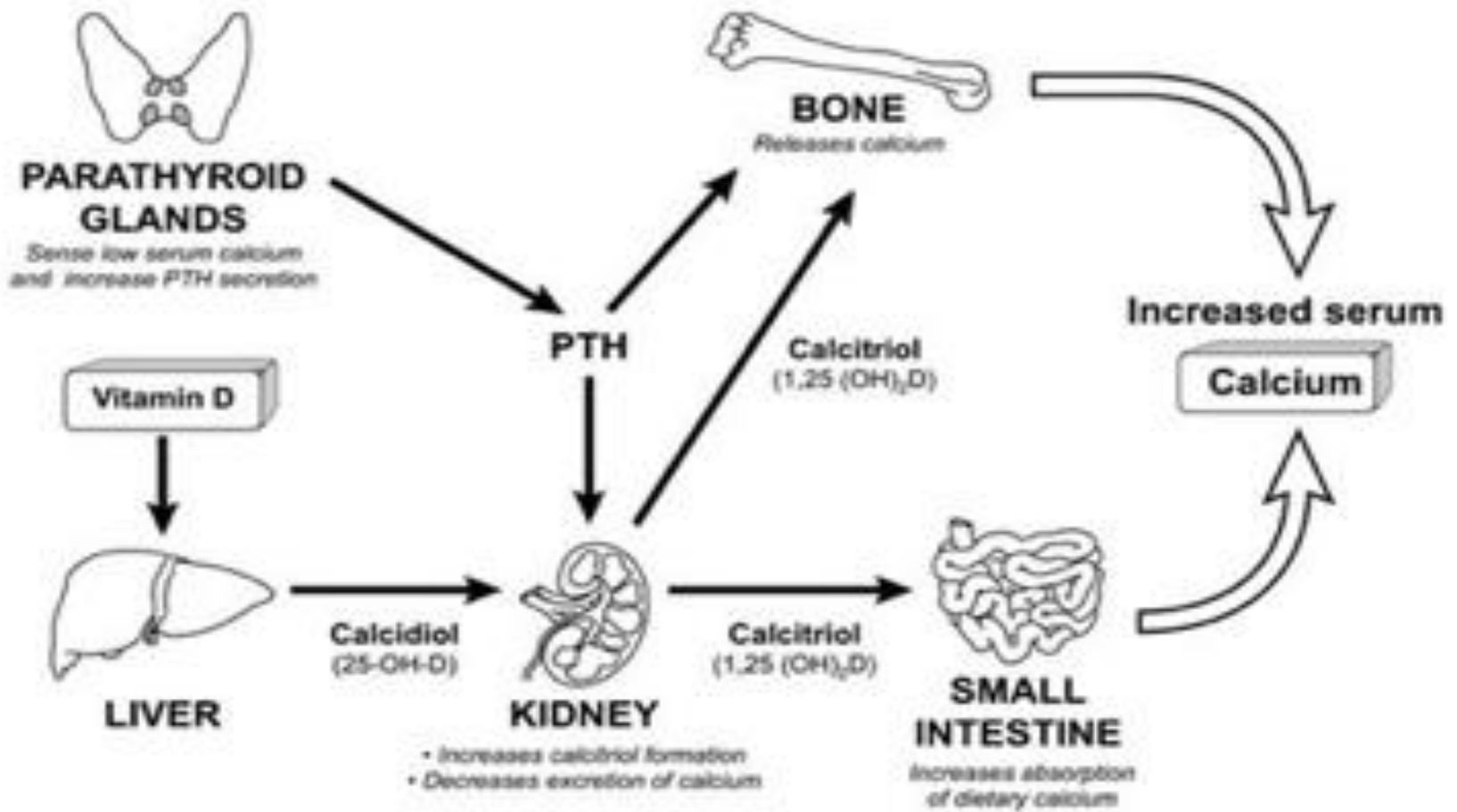


- Ο μηχανισμός απορρόφησης από το έντερο και υπερέκκρισης από τους νεφρούς ασβεστίου μελετάται και εξετάζεται ο ρόλος της βιταμίνης D.
- **Vitamin D receptor (VDR)**: ρυθμιστικό γονίδιο της μεταφοράς ασβεστίου στο έντερο και στους νεφρούς μέσω υπερέκφρασης του υποδοχέα της 1,25(OH)₂D
- Αυξημένα επίπεδα VDR σε PBMCs ασθενών με υπερασβεστιουρία με φυσιολογική 1,25(OH)₂D ορού, υποδηλώνει ανεξάρτητη δράση VDR


Οικογενής υπερασβεστιουρία

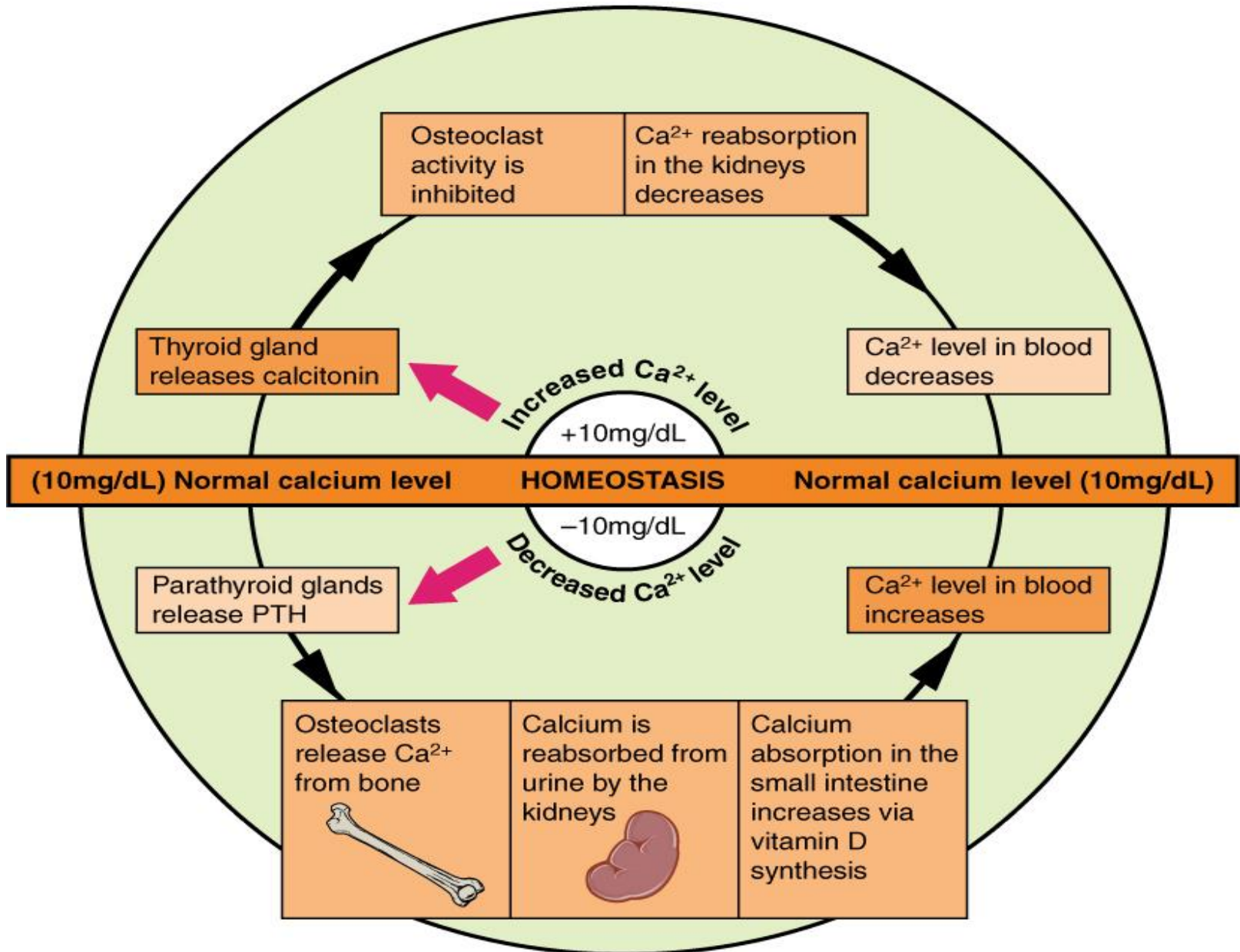
- Μέλη ίδιας οικογένειας με νεφρολίθιαση
- Αρκετά συχνό , απαραίτητη σχετική ερώτηση στο ιστορικό.
- Αιτία: ιδιοπαθές σύνδρομο
- Γενετικοί πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με τη μεταφορά ασβεστίου, ενέργειας (αδενυλ-κυκλάσες) και σύνδεση πρωτεϊνών σε νεφρούς

Ρύθμιση ομοιοστασίας ασβεστίου στον άνθρωπο

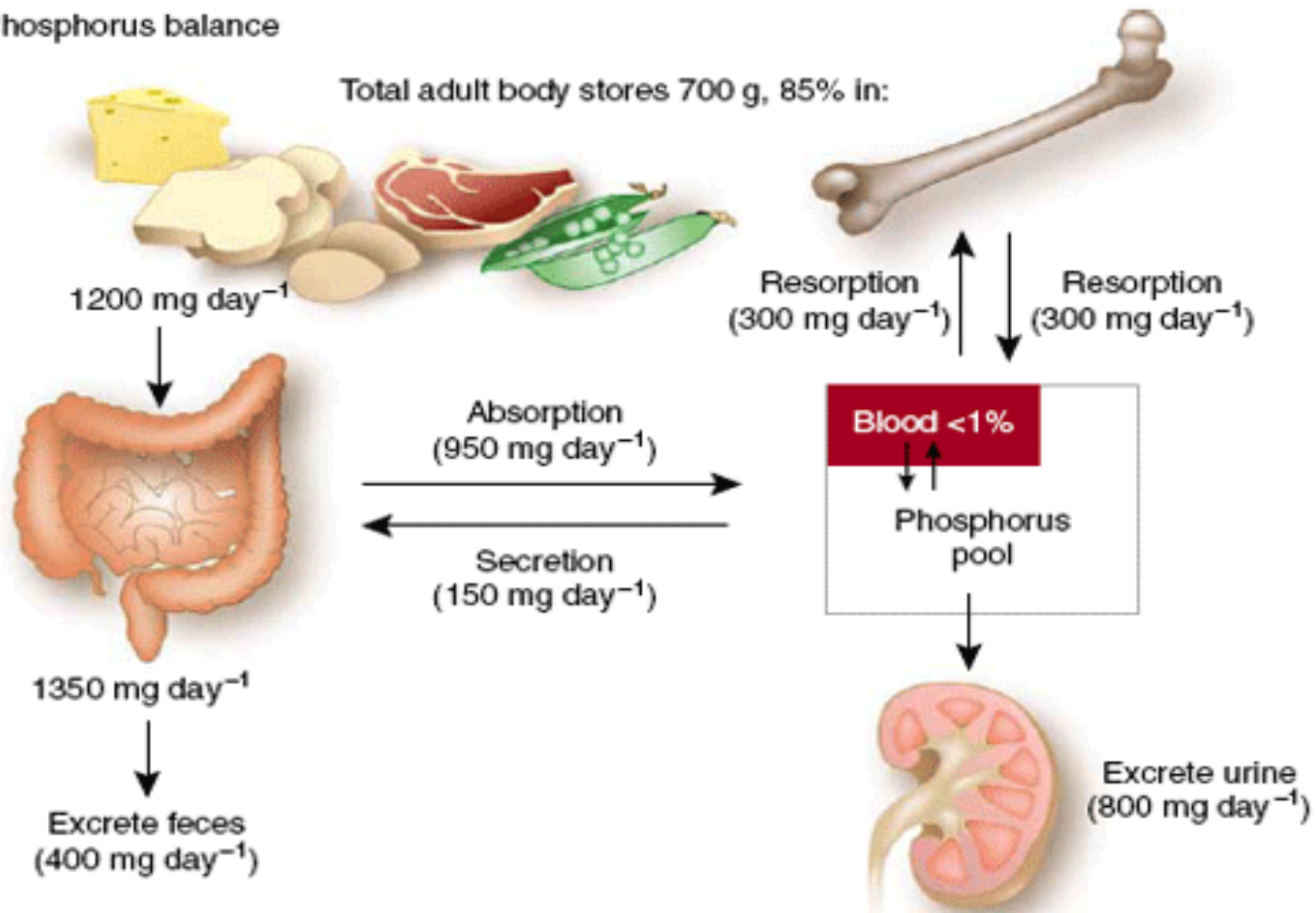


Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (5%)


- -Αυξημένη παραθορμόνη(PTH)
- Δράση παραθορμόνης στα οστά και μετακίνηση ασβεστίου στο αίμα καθώς και αυξημένη απορρόφηση από το έντερο υπερασβεστιαμία με αποτέλεσμα  αυξημένη απέκκριση από τους νεφρούς (υπερασβεστιουρία)
- 2-8% των περιπτώσεων νεφρολιθίασης
- Εγκαιρη διάγνωση υπερπαραθυρεοειδισμού αποτρέπει την εμφάνιση νεφρολίθων. Οψιμη διάγνωση συνδέεται με οστεοπόρωση και άλλες διαταραχές.



Phosphorus balance



νεφρική σωληναριακή οξέωση (dRTA)

- RTA: υποκαλιαμία και CO_2 
- Κρύσταλλοι φωσφόρου CAP
- Κληρονομική (αυτοσωματικός/υπολειπόμενος τύπος)

Νεφρική απώλεια φωσφόρου

- Φυσιολογική παραθορμόνη και ασβέστιο ορού
- Μειωμένα επίπεδα φωσφόρου αίματος
- Αυξημένη $1,25\text{OH}_2\text{D}$

Υπερουρικοζουρία (hyperuricosuria)

- Αυξημένη πρόσληψη πουρινών με την τροφή.
- Ενδογενής παραγωγή ουρικού οξέος-αυξημένη απέκκριση
- Διατροφή πλούσια σε πουρίνες
- Ουρικό οξύ ούρων >750mg/24h (γυναίκες)
- >800mg/24h (]ανδρες)

Υποκιτριουρία (15-60%)

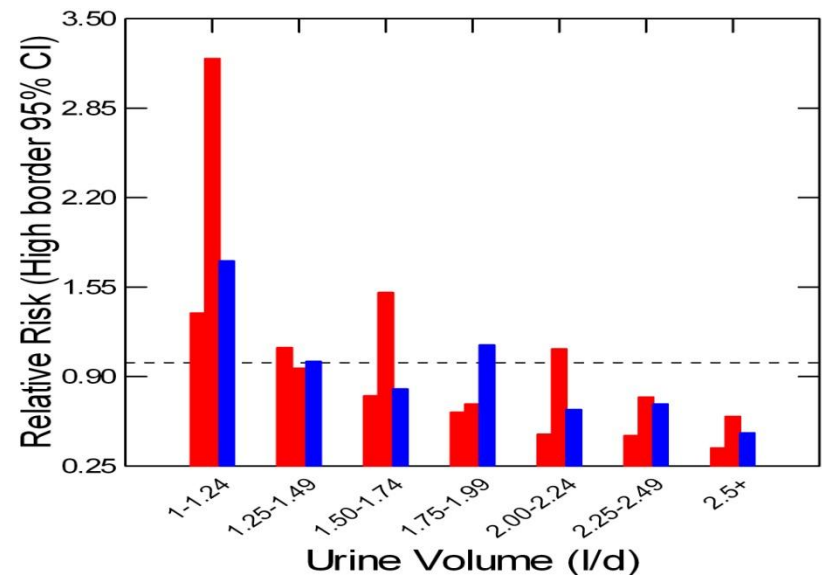
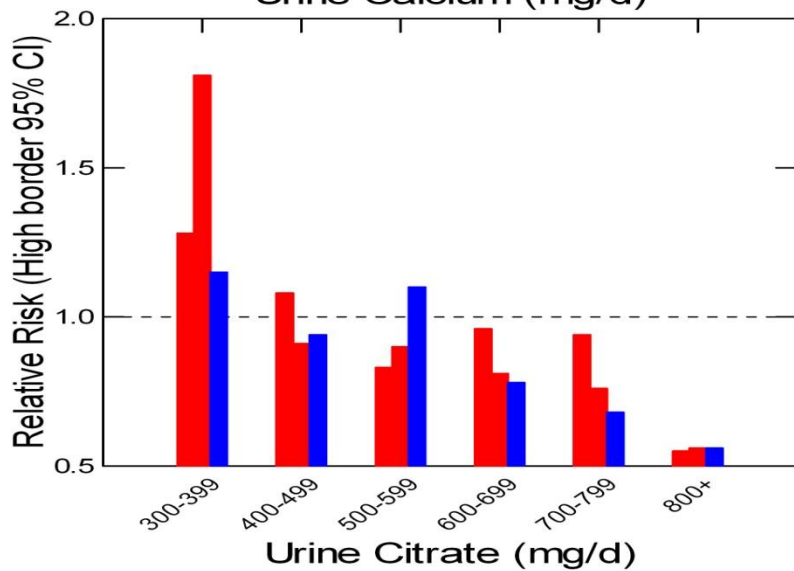
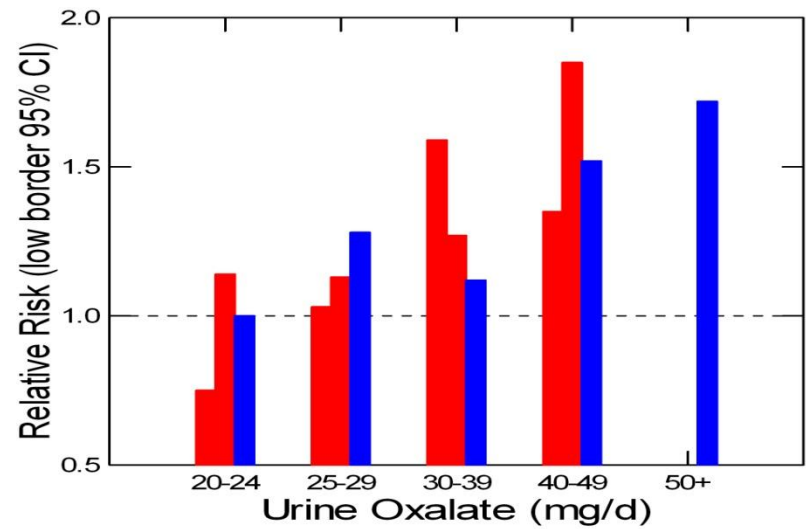
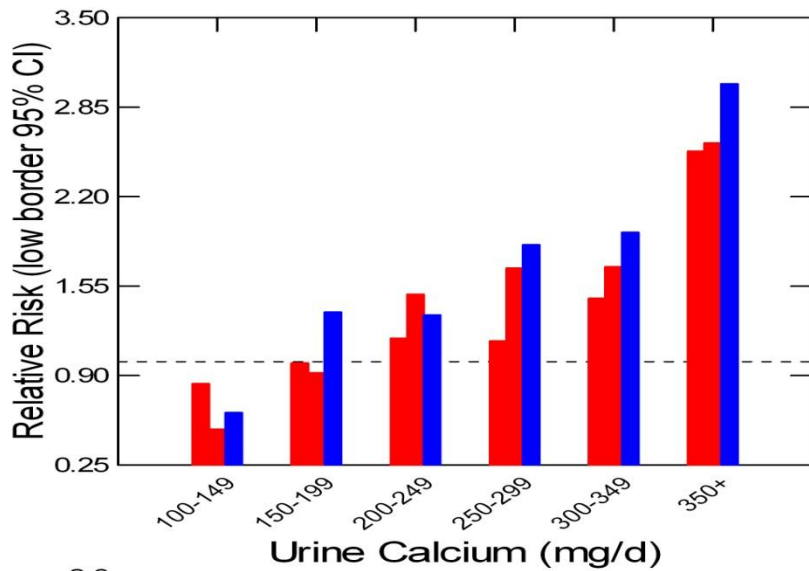
- Τα κιτρικά οξέα ανταγωνίζονται τη δημιουργία κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου.
- Επομένως η μειωμένη παραγωγή τους ή απέκκρισή τους στους νεφρούς (<320mg/24h) συνεπάγεται ευνοϊκό περιβάλλον για νεφρολιθίαση.
- Υποκιτριουρία υπάρχει όταν :α)δίαιτα πλουσια σε πρωτεΐνες β) αυξημένη πρόσληψη άλατος γ)μεταβολική οξέωση νεφρικών σωληναρίων (dRTA) δ)φάρμακα όπως αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή της καρβονικής ανυδράσης, θειαζιδικά διουρητικά ε) πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Υπεροξαλουρία

- Αυξημένη πρόσληψη και απορρόφηση
- Ενζυμικές διαταραχές-γονιδιακοί πολυμορφισμοί ενζύμων μεταφοράς
- 10-40% των λίθων ασβεστίου
- Χρόνιες παθήσεις του εντέρου οδηγούν σε υπεροξαλουρία ευνοώντας έτσι τη δημιουργία νεφρολιθίασης. Τέτοιες παθήσεις είναι φλεγμονώσεις νόσοι του εντέρου, χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα και μετά εντερεκτομή

Ο ρόλος του pH ούρων

- **pH < 5.5** Περιβάλλον όξινο, αυξημένη αποβολή ουρικού οξέος που αντιδρά με ασβέστιο οδηγώντας σε νεφρολιθίαση
- **pH > 6.7** Περιβάλλον αλκαλικό που ευνοεί την παρουσία φωσφορικών ριζών οι οποίες αντιδρούν με το ασβέστιο οδηγώντας σε λίθους υδροξυαπατίτη $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



✓ η αύξηση επιπέδων ασβεστίου και οξαλικών στα ούρα και η μείωση των κιτρικών και του όγκου των ούρων (όπως σε μειωμένη πρόσληψη νερού) αυξάνουν το σχετικό κίνδυνο νεφρολιθίασης

Λίθοι ουρικού οξέος (5-8%)

- Χαρακτηριστικό κοκκινωπό χρώμα, άμορφοι.
- ΔΕΝ απεικονίζονται στην ακτινογραφία-ακτινοδιαυγαστικοί!
- Μειωμένη απέκκριση αμμωνίου NH_4^+ και Οξινά ούρα
- Αυξημένη ενδογενής παραγωγή ουρικού οξέος
- Γενετική προδιάθεση-συχνότεροι σε άνδρες.
- Στο 50% των ασθενών με ουρόλιθους ουρικού οξέος συνυπάρχει ουρική αρθρίτιδα
- Οικογενής κατανομή με ή χωρίς ουρική αρθρίτιδα
- Σπάνια: κληρονομικό (άνδρες, Lesh-Nyhan syndrome), και σε νεοπλασίες

Λίθοι κυστίνης (1%)

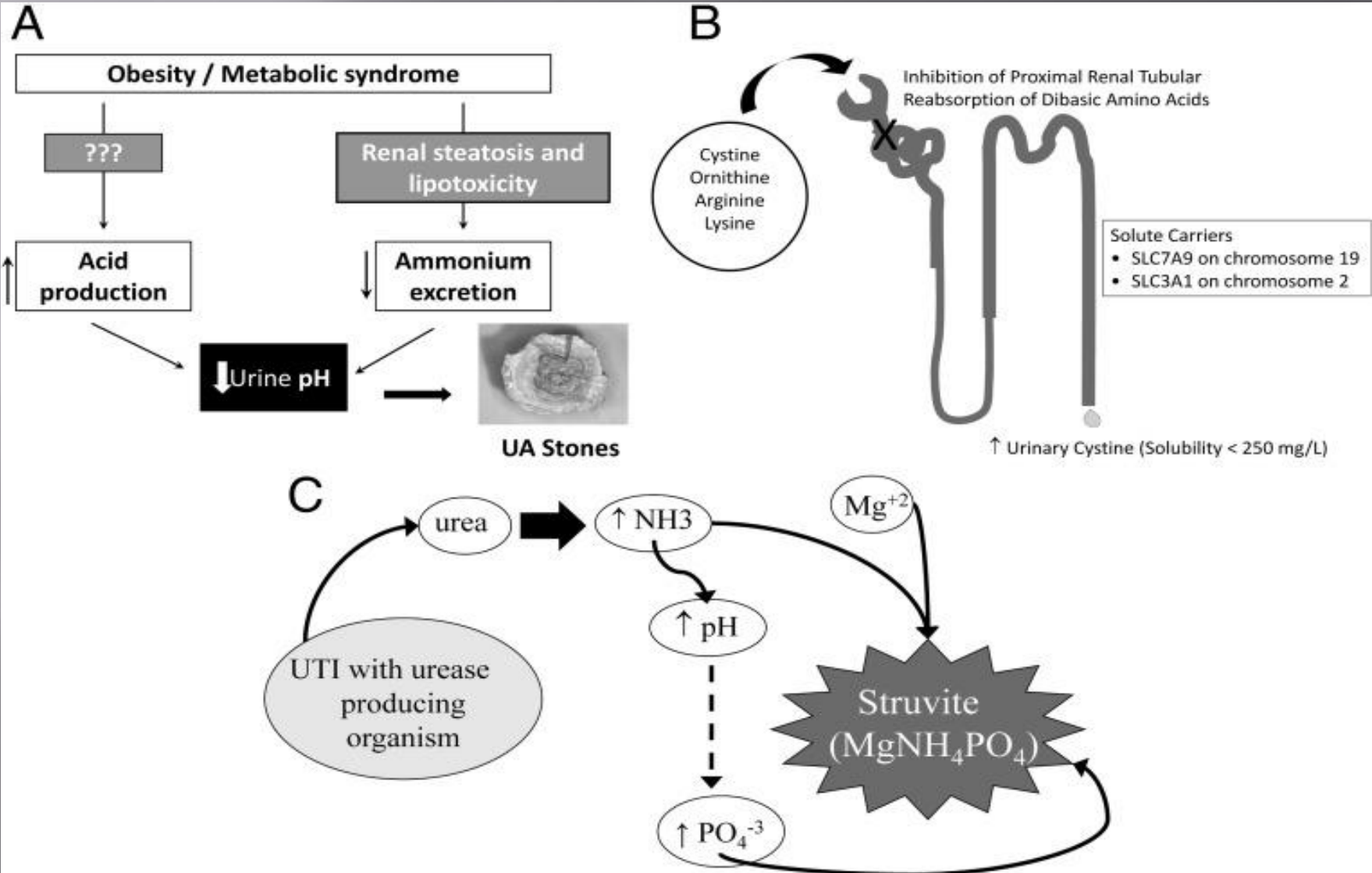
□ ΚΥΣΤΙΝΟΥΡΙΑ

- Διαταραχή επαναρρόφησης κυστίνης
- Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό (κυρίαρχο ή υπολειπόμενο) τύπο
- *SLC3A1* and *SLC7A9* γονίδια υπεύθυνα για την χαμηλού βαθμού διαλυτότητα της κυστίνης στα ούρα
- Χαρακτηριστικό των λίθων κυστίνης : κιτρινωπό χρώμα, επίπεδο σχήμα.

Λίθοι στρουβίτη ($MgNH_4PO_4$): 10-15%

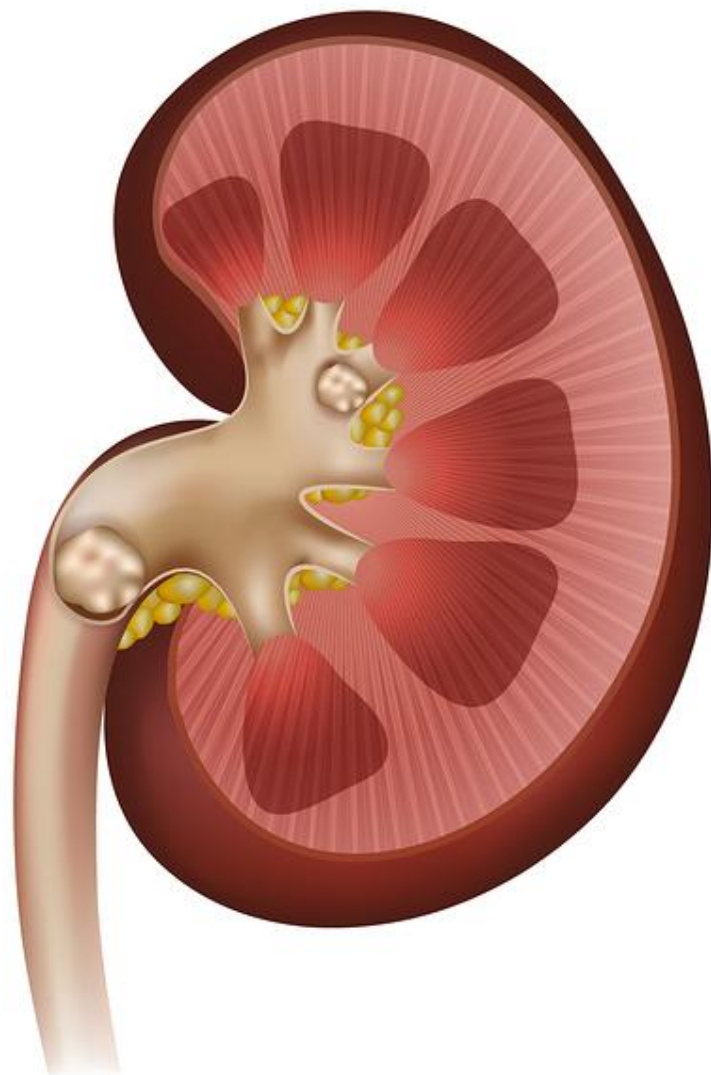
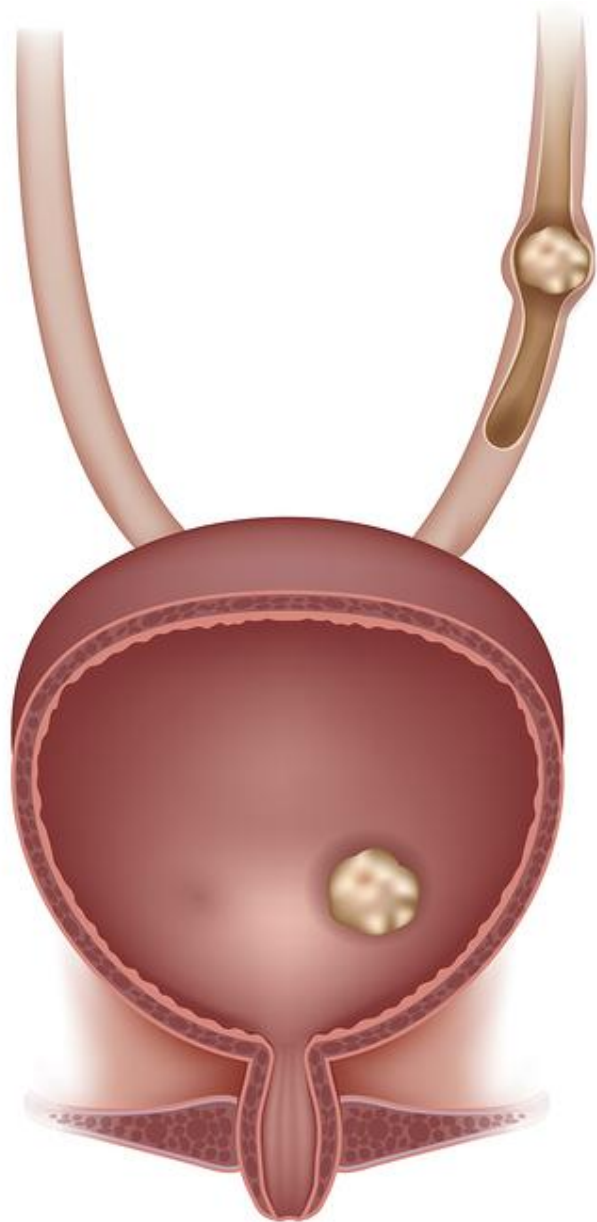
- Μικρόβια όπως ο πρωτέας έχουν την ικανότητα να παράγουν ουρεάση, να διασπάται η ουρία και σε συνδυασμό με διάφορα ιόντα να δημιουργούνται λίθοι
- Συχνότεροι στις γυναίκες (10:2)
- Μετά από ουρολογικούς χειρισμούς-ουρολοιμώξεις κυρίως από *Proteus spp.*
- Ο πρωτέας έχει την ικανότητα παραγωγής ουρεάσης η οποία διασπά την ουρία. Τα προϊόντα της διάσπασης με διάφορα ιόντα (Mg^{+} , PO_3^{-}) δημιουργούν λίθους .

Σχηματική απεικόνιση δημιουργίας λίθων Α.ουρικού οξέος Β.κυστίνης C. στρουβίτη



Κλινική εικόνα νεφρολιθιασης

- **Ασυμπτωματική**
- **Κωλικός νεφρού** εντονο διαλείπων περιοδικό άλγος με ύφεση και έξαρση και έντονη ευαισθησία στη πλάγια νεφρική χώρα με συχνά αντανάκλαση στην πορεία του ουρητήρα ως μπροστά από την ηβική σύμφυση
- Ενίοτε δυσουρικά ενοχλήματα, συχνουρία (αν ο λίθος είναι στην κύστη), μακροσκοπική η μικροσκοπική αιματουρία
- Συχνά ναυτία, εμετός
- Τα συμπτώματα προκαλούνται κυρίως όταν ο λίθος κατέλθει στον ουρητήρα και αποφράξει είτε αυτόν είτε την κυστεοουρητηρική συμβολή με αποτέλεσμα και τη κατά τόπους διάταση του πυελοκαλυκκικού συστήματος.



Αντικειμενική εξέταση

- Εντονη ευαισθησία στην πλήξη νεφρικής χώρας (σημείο Giordano)
- Διάχυτη ευαισθησία κατά μήκος του ουρητήρα
- Μακροσκοπική αιματουρία
- υλικό, λίγα πυοσφαίρια, αρκετά ερυθρά
- Πυρετός ή/και συστηματικά σημεία σήψης: οξεία πυελονεφρίτιδα σε έδαφος λίθων (επιπλεγμένη)

Επιπλοκές νεφρολιθίασης

- **Πυελονεφρίτιδα**
- **Νεφρασβέστωση:** Κατάληψη νεφρικής πυέλου από ευμεγέθεις λίθους ασβεστίου «Κοραλλιοειδείς»
- **Staghorn calculi** λιθοι κυστίνης, ουρικού οξέος ή στρουβίτη
- **Ιζημα** κρυστάλλων (κυρίως ουρικού οξέος που καθιζάνει αποφράσσοντας ουρητήρες και ουροφόρα σωληνάρια)
- **Νεφρική ανεπάρκεια σε μεταποφρακτική ουροπάθεια που δεν αντιμετωπίσθηκε.**

Διαγνωστικές εξετάσεις

- γενική ούρων : κρύσταλλοι ή άμορφο ίζημα, πυοσφαίρια, ερυθρά (μπορεί να λείπουν σε πλήρη απόφραξη).
- ΤΕΠ υπερηχογράφημα νεφρων- κυστεος προς ανάδειξη ακτινοσκιερών λίθων >1mm καθώς και διατάσεων πυελοκαλυκικού συστήματος
- Αξονικη τομογραφία: θεωρείται το “ gold standard” διάγνωση ακτινοδιαυγαστικών λίθων και λίθων <1mm
- Μαγνητική ουρογραφία σε επιλέγμένες περιπτώσεις.

Ερμηνεία εργαστηριακών εξετάσεων σε ασθενή με νεφρολιθίαση

- Υψηλά επίπεδα ασβεστίου αίματος, και χαμηλά φωσφόρου καθώς και αυξημένες τιμές παραθορμόνης συνηγορούν υπέρ πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.
- Φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου αίματος, χαμηλά φωσφόρου, αυξημένες τιμές 1,25OH₂D και φυσιολογική PTH συνηγορούν υπέρ νεφρικής απώλεια φωσφορικών
- Χαμηλές τιμές K⁺ ορού και CO₂ συνηγορούν υπέρ dRTA
- Υπερουριχαιμία (αυξημένες τιμές ουρικού οξέος) και υπερτριγλυκεριδαιμία ανευρίσκονται σε ασθενείς με λίθους ουρικού οξέος.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Αμεση ανακουφιστική: αναλγητικά Μυοχαλαρωτικά
Συντηρητική

- Ενυδάτωση
- Αλοπουρινόλη σε υπερουριχαιμία-υπερουρικοζουρία
- Θειαζιδικά διουρητικά (υπερασβεστιουρία)
- Αλκαλικά διαλύματα

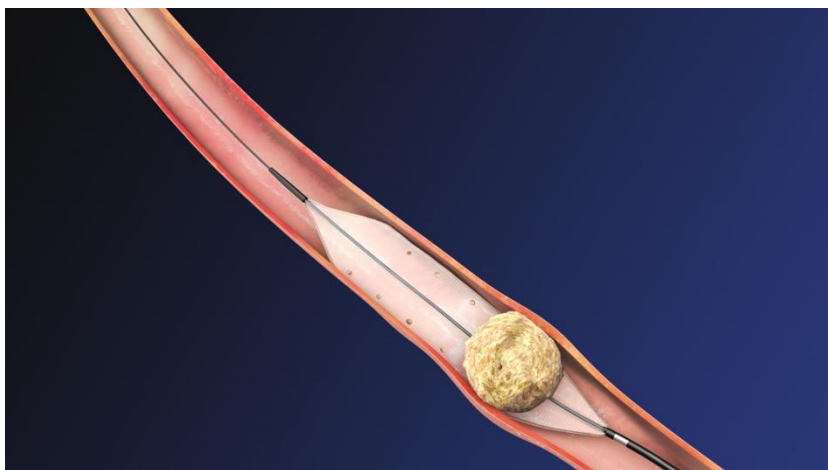
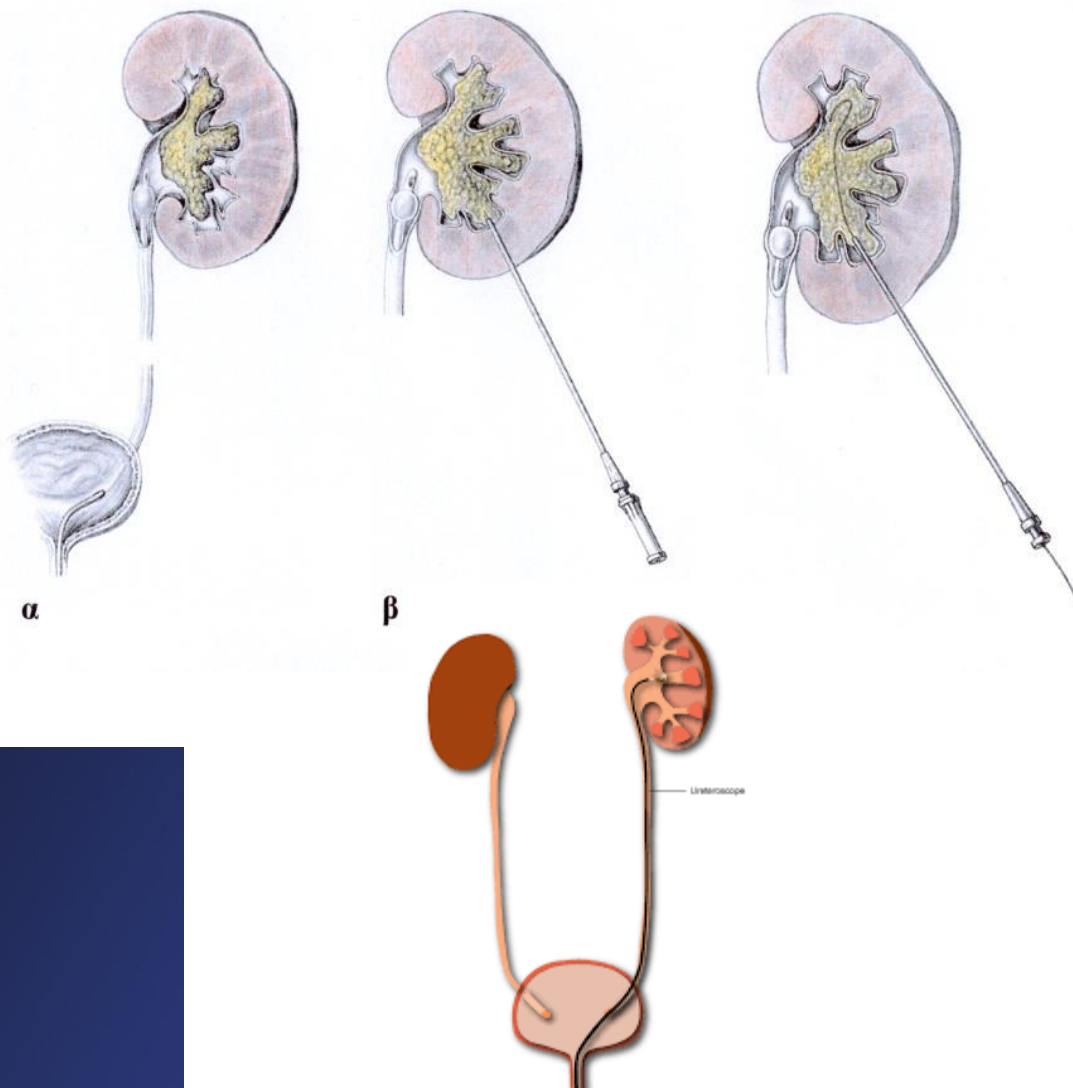
Επεμβατική (χειρουργική)

- Αφαίρεση λίθων με διάφορες μεθόδους (εξωσωματική λιθοτριψία, κυστεοσκοπική αφαίρεση, διαδερμική νεφρολιθοτριψία)
- Σε περιπτώσεις χρόνιας προσβολής νεφρικού παρεγχύματος και υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ως και αφαίρεση νεφρού.

Εξωσωματική λιθοτριψία



Διαδερμική νεφρολιθοτριψία



(basket type or laser) αφαίρεση λίθου
μέσω ενδοουρητηρικού καθετήρα

Θα ξαναδημιουργηθούν οι λίθοι;

- Μετά από επιτυχημένη απομάκρυνσή τους,
- Ναι
- Στο 60% οι λίθοι επανεμφανίζονται συνήθως εντός 10ετίας (1 λίθος ανά 2-3 έτη).

Πρόληψη

- Αφθονη πρόσληψη υγρών
- Διαιτολόγιο με προσοχή στην υπέρμετρη πρόσληψη οξαλικών (πχ συμπληρώματα βιταμίνης C) φρουκτόζης, άλατος και πουρινών ενώ το ασβέστιο σε μεγάλες ποσότητες (1200mg).
- Απώλεια σωματικού βάρους

Κυρια σημεια μαθήματος

Νεφρολιθίαση:

1. Παγκόσμια κατανομή, συχνότητα εξαρτώμενη από φύλο ηλικία, φυλή, τόπο , κλίμα και χρόνο
2. Προδιαθεσικοί παράγοντες : Δίαιτα πλούσια σε πουρίνες, φρουκτόζη και άλας, ανεπαρκής πρόσληψη νερού. Παχυσαρκία
3. Γενετική-οικογενής κατανομή
4. Κυρίως (75-85%) οι λίθοι αποτελούνται από οξαλοξικό ασβέστιο με/χωρίς οξαλικό φώσφορο.
5. Σπανιότερα λίθοι ουρικού οξέος, στρουβίτη, κυστίνης.

Νεφροιθίαση

- 6. Κλινική εικόνα: ασυμπτωματική, έντονο κωλικοειδές άλγος στην νεφρική χώρα, επί απόφραξης πυέλου, ουρητήρα, κυστεοουρητηρικής συμβολής. δυσουρικά ενοχλήματα σε λίθο στην ουροδόχο κύστη. Εντονη ευαισθησία στην πλήξη νεφρικής χώρας.
- 7. Μακροή μικροσκοπική αιματοουρία πυουρία, κρύσταλλοι και ίζημα στη γενική ούρων.
- 8. Αναλγητική αγωγή.
- 9. Χειρουργική παρέμβαση σε μεταποφρακτική ουροπάθεια. Αντιβιοτικά σε πυελονεφρίτιδα ως επιπλοκή.
- 10. Πρόληψη: οδηγίες για πρόσληψη υγρών, δίαιτα και τακτική παρακολούθηση με απεικονιστικό έλεγχο.

Βιβλιογραφία

- Romero V, Akpınar S, Assimós D.
Rev Urol 2010;12 (2/3)e86-e96.
- Sakhaee K, Maalouf NM and Sinnott B.
J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1847-60.
- www.uchicago.edu/kidneystones
- Harrison's principles of Internal Medicine 19th edition, 2015