

Λιθίαση ουροποιητικού: Αιτιολογία, Διάγνωση και Θεραπεία

Κ. Μπουρόπουλος, Χ. Δαουάχερ

**Ουρολογική Κλινική, Γενικού Νομαρχιακού
Νοσοκομείου Άρτας**

Περίληψη

Η ουρολιθίαση είναι η τρίτη σε σειρά συχνότητας νόσος του ουροποιητικού μετά τις παθήσεις του προστάτου και τις ουρολοιμώξεις. Οι ουρόλιθοι είναι πολυκρυσταλλικά συσσωματώματα και αποτελούνται από ποικίλες ποσότητες κρυσταλλοειδούς και οργανικού υλικού. Οι θεωρίες που εξηγούν την νόσο είναι ατελείς. Ο σχηματισμός λίθων απαιτεί υπέρκορα ούρα. Θα πρέπει να σχηματισθούν πρώτα κρύσταλλοι και κατόπιν να παρακρατηθούν στο ουροποιητικό. Αυτά τα φαινόμενα απαιτούν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δυνάμεων του κορεσμού, των αναστολέων της κρυστάλλωσης, της πυρηνοποίησης, της κρυσταλλικής ανάπτυξης, της συσσωμάτωσης και της κατακράτησης τους, τα οποία όλα συμβαίνουν σε ένα σύνθετο διάλυμα. Η χημική τους σύσταση είναι κυρίως από οξαλικό ασβέστιο. Περιγράφουμε επίσης τους μηχανισμούς που ευθύνονται για τους διαφόρους τύπους των ουρολίθων. Κατόπιν συζητούμε επίσης την εκτίμηση του λιθιασικού ασθενούς καθώς και τις εργαστηριακές και απεικονιστικές μελέτες. Τέλος αναφέρουμε την φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία της ουρολιθίασης με εστίαση στις τελευταίες εξελίξεις στην ενδοουρολογία και την εξωσωματική λιθοτριψία οι οποίες έχουν σχεδόν αντικαταστήσει την παλιά μέθοδο θεραπείας με ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις.

Λέξεις ευρετηριασμού: Ουρολιθίαση, αιτιολογία, διάγνωση, θεραπεία

1. Επιδημιολογία

Η ουρολιθίαση είναι από τις συχνότερες παθήσεις των ουροφόρων οδών. Είναι η τρίτη σε σειρά συχνότητας μετά τις παθήσεις του προστάτου και τις ουρολοιμώξεις⁽¹⁾. Ιστορικά, ο σχηματισμός των ουρολίθων στον άνθρωπο πιστοποιείται από την αρχαιότητα. Η νόσος προσβάλλει το 1 με 5% του πληθυσμού στις βιομηχανικές χώρες, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη της νόσου είναι περίπου 20% για τους άνδρες και 5 με 10% για τις γυναίκες⁽²⁾. Είναι γενικά παραδεκτό ότι στην επιδημιολογία της λιθιασικής νόσου συμμετέχουν ενδογενείς κι εξωγενείς ή περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στους πρώτους περιλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο, η οικογενής προδιάθεση, φυλετικά και εθνικά χαρακτηριστικά. Οι εξωγενείς που χαρακτηρίζονται και σαν περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το κλίμα, την εποχή, τη γεωγραφική θέση της χώρας, το νερό, τη διαίτα, το επάγγελμα και την λήψη ορισμένων φαρμάκων⁽³⁾.

Η συχνότητα της νόσου αυξάνει από την δεύτερη μέχρι την τέταρτη δεκαετία, ενώ η αναλογία των ανδρών σε σχέση με τις γυναίκες που προσβάλλονται από τη νόσο είναι περίπου 3 προς 1^(4,5). Στην παιδική ηλικία ο σχηματισμός λίθων είναι πιο σπάνιος και η συχνό-

τητα είναι σχεδόν η ίδια μεταξύ των δύο φύλων ⁽⁶⁷⁾. Το οικογενειακό ιστορικό αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου και γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότερες μορφές ουρολιθίασης συσχετίζονται με πολυγονιδιακά ελλείμματα ⁽⁶⁸⁾. Στη λιθιασική νόσο υπάρχει εποχιακή κατανομή αφού έχει διαπιστωθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στους μήνες Ιούλιο, Αύγουστο και Σεπτέμβριο στους οποίους η αυξημένη εφίδρωση προκαλεί αποβολή υπέρπυκνων ούρων με αυξημένες συγκεντρώσεις λιθογόνων αλάτων ⁽¹⁰⁾. Η συχνότητα των ουρολίθων είναι μεγαλύτερη στις ορεινές, ερημικές και τροπικές περιοχές ⁽¹¹⁾. Εκτεταμένες αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο του πόσιμου νερού στην ουρολιθίαση και αφορούν την ποσότητα του προσλαμβανόμενου νερού καθώς και την περιεκτικότητά του σε ιχνοστοιχεία. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το αν η σκληρότητα του νερού, η περιεκτικότητά του δηλαδή σε ορισμένα δυσδιάλυτα άλατα σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα της νόσου ⁽¹²⁾. Η αυξημένη πρόσληψη νερού και η αυξημένη παραγωγή ούρων ελαττώνει τη συχνότητα της νόσου στα άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες, εξαιτίας της ελάττωσης της συγκέντρωσης και του χρόνου παραμονής στα ούρα των αλάτων που σχηματίζουν τους λίθους. Η συχνότητά της είναι πολύ μικρότερη στους νέγρους της Αφρικής πιθανώς λόγω διατροφικών συνηθειών ⁽¹³⁾. Δίαιτες πλούσιες σε ασβέστιο, οξαλικά, φωσφορικά και πουρίνες προκαλούν αυξημένες συγκεντρώσεις των ουσιών αυτών στα ούρα με αποτέλεσμα αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Επίσης άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι η νόσος είναι πιο συχνή σε άτομα που κάνουν αγροτικές εργασίες και είναι επαγγελματικά εκτεθειμένοι σε υψηλές θερμοκρασίες ⁽¹⁴⁾.

2. Σύσταση και Μορφολογικά χαρακτηριστικά των ουρολίθων

Το 75% περίπου όλων των λίθων περιλαμβάνει κυρίως άλατα ασβεστίου. Από αυτούς οι μισοί περίπου είναι λίθοι οξαλικού ασβεστίου ⁽¹⁵⁾. Το υπόλοιπο μισό των ασβεστούχων λίθων αποτελούνται από οξαλικό ασβέστιο μαζί με άλατα του φωσφορικού ασβεστίου. Ένας μικρός αριθμός ασβεστούχων λίθων, περίπου 6%, είναι αμιγείς από άλατα του φωσφορικού ασβεστίου. Ένα επιπλέον 10% των λίθων αποτελούνται από εξαένυδρο εναμμόνιο φωσφορικό μαγνήσιο (struvite). Επίσης περίπου 10% των λίθων αποτελείται από ουρικό οξύ και 1% από κυστίνη ⁽¹⁶⁾. Από πολλούς ερευνητές έχει αναφερθεί στους ουρολίθους η παρουσία ενός οργανικού υποστρώματος (matrix) ⁽¹⁶⁾. Το ποσοστό του υλικού αυτού ποικίλει και η χημική του σύσταση έδειξε ότι αποτελείται κυρίως από πρωτεΐνες, φωσφολιπίδια, υδατάνθρακες και νερό. Εάν το matrix συντελεί ή όχι στη δημιουργία των λίθων παραμένει ακόμα ένα ερωτηματικό.

Μορφολογικά οι λίθοι από οξαλικό ασβέστιο είναι χρώματος καφέ ή γκρι, έχουν σκληρή σύσταση και αγκαθωπή επιφάνεια ^(17,18). Οι λίθοι από στρουβίτη είναι εύθρυπτοι, έχουν χρώμα λευκά ή κίτρινο και πολλές φορές γίνονται κοραλλιοειδείς ^(17,18). Οι λίθοι από φω-

σφορικό ασβέστιο συνήθως είναι κίτρινου χρώματος και σκληροί όταν συνυπάρχουν και οξαλικά ενώ είναι εύθρυπτοι όταν υπερισχύουν τα φωσφορικά. Μερικές φορές γίνονται και κοραλλιοειδείς. Οι λίθοι από ουρικό οξύ είναι σκληροί με χρώμα κίτρινο ή πορτοκαλί, ενώ αυτοί που αποτελούνται από κυστίνη είναι ομοιογενείς, λείοι, με φαιοκίτρινο χρώμα, συνήθως πολλαπλοί και εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα ^(17,18). Είναι δυνατόν να μεγαλώσουν γρήγορα και να σχηματίσουν κοραλλιοειδείς λίθους.

3. Φυσικοχημική θεώρηση σχηματισμού των ουρολίθων

Γενικά τα αίτια σχηματισμού των ουρολίθων αφορούν διαταραχές του μεταβολισμού και της μεταφοράς ορισμένων ιόντων στο έντερο και στους νεφρούς καθώς και τους επιδημιολογικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν. Με αυτό τον τρόπο επηρεάζονται οι φυσικοχημικές σχέσεις στα ούρα και δημιουργείται το κατάλληλο λιθιασικό περιβάλλον. Είναι αδύνατο όμως να συζητά κανείς σήμερα για την λιθιασική νόσο χωρίς να έχει κατανοήσει τους μηχανισμούς που διέπουν την κρυστάλλωση στα βιολογικά συστήματα. Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι η κινητήριος δύναμη που οδηγεί στον σχηματισμό των ουρολίθων είναι η κατάσταση υπερκορεσμού των ούρων ⁽¹⁹⁻²³⁾. Αν ένα άλας προστεθεί σε ένα υδατικό διάλυμα αυτό αρχίζει να διαλύεται μέχρι να φτάσουμε σε κάποια τιμή συγκέντρωσης πέρα από την οποία η διάλυση είναι αδύνατη. Σε αυτό το σημείο λέμε ότι το διάλυμα είναι κορεσμένο για το συγκεκριμένο άλας. Εάν συνεχιστεί να προστίθεται περισσότερο άλας αυτό θα δημιουργήσει κρυστάλλους. Το γινόμενο των συγκεντρώσεων των ιόντων του άλατος στις οποίες επιτυγχάνεται ο υπερκορεσμός και ξεκινά η κρυστάλλωση λέγεται θερμοδυναμικό γινόμενο διαλυτότητας (Ksp). Τα ούρα όμως δεν είναι καθαρό υδατικό διάλυμα αλλά περιέχουν και άλλα ιόντα τα οποία αλληλεπιδρούν με το ιόντα του λιθογόνου άλατος κι επιτρέπουν υψηλότερες συγκεντρώσεις του άλατος να είναι διαλυμένα στα ούρα από ότι στα απλά υδατικά διαλύματα. Έτσι λέμε ότι το διάλυμα των ούρων είναι μετασταθές για το συγκεκριμένο άλας, όπως για παράδειγμα το οξαλικό ασβέστιο. Αν η συγκέντρωση συνεχίσει να αυξάνει τότε φθάνουμε σε κάποια τιμή πάνω από την οποία το άλας δεν μπορεί να παραμείνει στην διαλυμένη του μορφή. Τότε το γινόμενο των συγκεντρώσεών του λέγεται γινόμενο σχηματισμού (Kf). Επίσης οι αλλαγές της θερμοκρασίας και του pH παίζουν ρόλο στη διαλυτότητα. Στα βιολογικά συστήματα η θερμοκρασία είναι σταθερή περίπου 37°C. Οι αλλαγές του pH όμως έχουν κλινική σημασία. Για παράδειγμα στο ουρικό οξύ η διαλυτότητα αυξάνει περισσότερο από 25 φορές όταν το pH αλλάζει από 5 σε 7. Μετά την επίτευξη του υπερκορεσμού ακολουθεί η πυρηνογένεση. Είναι εκείνη η διεργασία κατά την οποία σχηματίζονται οι πυρήνες των κρυσταλλών οι οποίοι αναπτύσσονται με την κρυστάλλωση. Εάν οι πυρήνες σχηματίζονται σε εντελώς καθαρό μέσο τότε η πυρηνογένεση ονομάζεται ομογενής. Όταν η πυρηνογένεση αρχίζει

σε ξένα αιωρούμενα σωματίδια τότε ονομάζεται ετερογενής και λαμβάνει χώρα σε τιμές υπερκορεσμού κατά πολύ μικρότερες από αυτές για την ομογενή. Στα ούρα, επιθηλιακά κύτταρα, κυτταρικά συγκρίματα ή άλλοι κρύσταλλοι δρουν σαν εκκινητές για ετερογενή πυρηνογένεση⁽²⁴⁾. Μετά την πυρηνογένεση ακολουθεί η κρυσταλλική ανάπτυξη. Σε αυτό το στάδιο, οι πυρήνες αφού ξεπεράσουν το κρίσιμο για τον σχηματισμό τους μέγεθος αναπτύσσονται με την μεταφορά από το κυρίως διάλυμα δομικών μονάδων αύξησης (μόρια ή ιόντα) και σχηματίζονται μεγαλύτερα σωματίδια.

Ένα από τα μεγάλα ερωτήματα στην έρευνα της νεφρολιθίασης είναι ο μηχανισμός σχηματισμού των μικτών λίθων ο οποίος εξηγείται με το φαινόμενο της επιταξιακής κρυσταλλικής ανάπτυξης. Ως επιταξία ή προσανατολισμένη κρυστάλλωση ορίζεται μια ειδική περίπτωση της ετερογενούς πυρηνογένεσης κατά την οποία η ανάπτυξη του πυρήνα επάνω σε ένα υπόστρωμα ακολουθεί ένα ορισμένο ατομικό προσανατολισμό. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα τα οποία συνηγορούν στην υπόθεση ότι κρύσταλλοι από μία ουσία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν υπόστρωμα το οποίο ευνοεί την ανάπτυξη άλλων κρυσταλλικών στερεών⁽²⁵⁾.

Είναι γνωστό ότι πολλά άτομα με υπέρκορα ούρα για ορισμένες ουσίες όπως το οξαλικό και το ασβέστιο δεν σχηματίζουν λίθους. Η απάντηση σ' αυτό δίνεται από πολλούς ερευνητές στην παρουσία αναστολέων της κρυστάλλωσης⁽¹⁵⁻²⁶⁾. Από τους πρώτους αναστολείς τόσο του οξαλικού ασβεστίου όσο και του φωσφορικού ασβεστίου που μελετήθηκαν είναι τα κιτρικά, το μαγνήσιο, τα πυροφωσφορικά και ορισμένες γλυκοζαμινογλυκάνες (θειϊκή ηπαρίνη και θειϊκή χονδροϊτίνη)⁽¹⁹⁾. Σε γενικές γραμμές η δράση των αναστολέων αυτών συνίσταται στον σχηματισμό διαλυτών συμπλόκων με τα ιόντα τα οποία αποτελούν τα συστατικά των αδιάλυτων αλάτων ή στην ενσωμάτωσή τους στις ενεργές θέσεις ανάπτυξης των κρυστάλλων και την παρεμπόδιση της περαιτέρω ανάπτυξής τους.

4. Ανατομικές θέσεις σχηματισμού και ανάπτυξης των ουρολίθων

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες σχετικά με την ανατομική θέση που συμβαίνει αρχικά ο σχηματισμός των ουρολίθων. Η πιο επικρατούσα είναι αυτή που προτάθηκε από τον Finlayson και διαχωρίζεται σε δύο επιμέρους θεωρίες⁽²⁷⁾:

- Στη θεωρία των ελευθέρων σωματιδίων (free particles)
- Στη θεωρία των καθηλωμένων σωματιδίων (fixed particles).

Η πρώτη υποστηρίζει ότι η πυρηνοποίηση του λιθογόνου άλατος συμβαίνει στον νεφρώνα ή στα αθροιστικά σωληνάκια. Εκεί οι κρύσταλλοι αποκτούν ικανό μέγεθος (περίπου 100 μμ σε διάμετρο) ώστε να αποφράξουν το αθροιστικό σωληνάριο. Έτσι αποτελούν πυρήνα για την ανάπτυξη λίθου, ή αποβάλλονται από τις νεφρικές θηλές κι εγκαθίστανται στους ελάσσονες κάλυκες όπου μπορούν εκεί να αυξηθούν σε μέγεθος. Η θεωρία των καθηλωμένων σωματιδίων υποστηρίζει ότι η

πυρηνοποίηση συμβαίνει πρώτα στα ούρα και μετά οι κρύσταλλοι προσκολλώνται στο επιθήλιο των νεφρικών θηλών ή σχηματίζονται απευθείας κάτω από την βασική μεμβράνη αυτών (πλάκες Randall's). Μια πιο πρόσφατη θεωρία υποστηρίζει ότι στην περιοχή του επιθηλίου του νεφρικού σωληναρίου γίνεται η προσκόλληση των πρώτων κρυστάλλων λόγω καταστροφής του προστατευτικού στρώματος από γλυκοζαμινογλυκάνες και ακολουθεί περαιτέρω η ανάπτυξη των ουρολίθων. Μια τελευταία ενδιαφέρουσα εκδοχή είναι ότι ο σχηματισμός των ουρολίθων οφείλεται στην δράση νανοβακτηρίων τα οποία παράγουν εξωκυτταριο ανόργανο υλικό, κυρίως φωσφορικό ασβέστιο. Οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν στους ουρολίθους αντιγόνα ειδικά γι' αυτά τα βακτήρια.

5. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σχηματισμού των ουρολίθων

Τα κύρια ιόντα που παίζουν ρόλο στους παθοφυσιολογικούς σχηματισμούς των ουρολίθων είναι το ασβέστιο, τα φωσφορικά, τα οξαλικά, το ουρικό, τα κιτρικά και το μαγνήσιο^(15,28,30).

Όπως αναφέρθηκε το οξαλικό ασβέστιο είτε στην αμιγή του μορφή ή σε συνδυασμό με φωσφορικό ασβέστιο είναι το πιο συχνό συστατικό των ουρολίθων. Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές της λιθίασης από οξαλικό ασβέστιο ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

- A. *Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία*
- B. *Δευτεροπαθής υπερασβεστιουρία από παθολογικά νοσήματα*
- Γ. *Συνοδευόμενη με υποκιτρουρία*
- Δ. *Υπεροξαλουρία*
- E. *Υπερικοζουρία*

A. *Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία*

Η υπερασβεστιουρία με φυσιολογικά επίπεδα σβεστίου αρού ορίζεται σαν ιδιοπαθής και ταξινομήθηκε από τους ερευνητές σε τρεις κατηγορίες⁽³¹⁾:

1. Υπερασβεστιουρία από αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το λεπτό έντερο.
2. Υπερασβεστιουρία από αυξημένη απώλεια ασβεστίου από τους νεφρούς.
3. Υπερασβεστιουρία από αυξημένη οστική αφαλάτωση (Resorptive).

Ωστόσο άλλοι συγγραφείς δεν δέχονται αυτή την αυστηρά καθορισμένη ταξινόμηση και υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με υπερασβεστιουρία πάσχουν από πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές που περιλαμβάνουν δυσλειτουργία των νεφρικών σωληναρίων, διαταραχές στην μεταφορά των φωσφορικών, καθώς και αυξημένη σύνθεση της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D3 με αποτέλεσμα αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου

Το σύνδρομο αυτό υποδιαιρείται με την σειρά του σε τρεις τύπους⁽¹⁵⁾. Στον τύπο I η αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου συμβαίνει ανεξάρτητα με το αν ο ασθενής είναι σε δίαιτα πτωχή ή όχι σε ασβέστιο. Ακόμα και σε δίαιτα πτωχή σε ασβέστιο έχουμε αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου ούρων (μεγαλύτερες από 150-200 mgg ημερισίως). Σε ποσοστό 50% αυτών

των ασθενών τα επίπεδα της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D3 είναι αυξημένα υποδηλώνοντας έτσι αυξημένη παραγωγή ή αυξημένη ευαισθησία στους μεταβολίτες της βιταμίνης D⁽²⁹⁾. Στον τύπο II έχουμε φυσιολογική νεφρική απέκκριση ασβεστίου εάν ο ασθενής είναι σε δίαιτα πτωχή σε ασβέστιο. Ο τύπος III συνοδεύεται από υποφωσφαταιμία φανερώνοντας έτσι ότι η αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου είναι το αποτέλεσμα της δράσης της βιταμίνης D λόγω της υποφωσφαταιμίας.

2. Νεφρική υπερασβεστούρια

Στην περίπτωση αυτή η ανωμαλία έγκειται στη νεφρική απώλεια ασβεστίου. Εδώ αυξάνονται δευτεροπαθώς η παραθορμόνη, η 1,25 διυδροξυβιταμίνη D3 καθώς και η εντερική απορρόφηση Ca. Η διαφορά της νεφρικής υπερασβεστούριας με την υπερασβεστούρια από εντερική απορρόφηση έγκειται στο ότι στην πρώτη έχουμε αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης ενώ στη δεύτερη ελαττωμένα⁽²⁹⁾. Επίσης στην υπερασβεστούρια από εντερική απορρόφηση τα επίπεδα ασβεστίου των ούρων είναι φυσιολογικά μετά από δίαιτα πτωχή σε ασβέστιο. Το αίτιο αυτής της ανωμαλίας παραμένει ουσιαστικά αδιευκρίνιστο.

3. Υπερασβεστούρια από οστική αφαλάτωση (Resorptive)

Το σύνδρομο αυτό είναι συνώνυμο με τον υπερπαραθυροειδισμό. Η υπερασβεστούρια δημιουργείται από αυξημένη οστική αφαλάτωση από την παραθορμόνη και δευτεροπαθώς από αυξημένη σύνθεση της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D3 λόγω αυξημένης σύνθεσης παραθορμόνης. Η παραθορμόνη διεγείρει τους οστεοκλάστες οι οποίοι προκαλούν αποικοδόμηση του απατίτη των οστών με αποτέλεσμα να εκλύονται στην κυκλοφορία του αίματος ασβέστιο και φωσφορικά. Επίσης στους νεφρούς η παραθορμόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του ασβεστίου και ελαττώνει αυτή των φωσφορικών⁽¹⁶⁾.

Β. Δευτεροπαθής υπερασβεσταιμία μετά από παθολογικά νοσήματα

Μια σειρά από νοσήματα όπως τα κακοήγη νεοπλασματά, κοκκιωματώδεις νόσοι (σαρκοείδωση κ.α.), ο υπερθυροειδισμός, το φαιοχρωμακύτωμα καθώς και η υπερκορτιζολαιμία είναι δυνατόν να προκαλέσουν υπερασβεσταιμία. Σε αυτές τις καταστάσεις τα επίπεδα της παραθορμόνης είναι φυσιολογικά⁽¹⁶⁾.

Γ. Υποκιτρούρια

Στην περίπτωση αυτή έχουμε ανάπτυξη λιθίαςης από οξαλικό ασβέστιο με ταυτόχρονα ελαττωμένη αποβολή κιτρικών στα ούρα (<300 mgr/dl στα ούρα 24ώρου). Όπως αναφέρθηκε τα κιτρικά παίζουν σημαντικό ρόλο ως αναστολείς της κρυστάλλωσης του οξαλικού ασβεστίου. Το κύριο αίτιο της υποκιτρούριας είναι η μεταβολική οξέωση που προκαλεί αυξημένη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση κιτρικών⁽¹⁶⁾.

Δ. Υπεροξαλουρία

Το 80% των οξαλικών των ούρων είναι από ενδογενή προέλευση και το 10% προέρχεται από τη δίαιτα.

Στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία έχουμε δύο κύριες ενζυμικές ανεπάρκειες: α) Στον τύπο 1 υπάρχει έλλειψη του ενζύμου αμινοτρανσφεράση αλανίνης-γλυοξυλικού στο ήπαρ. β) Στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου 2 η γλυκερική οξουρία είναι πιο σπάνια ανωμαλία και προκαλείται από ελλείψεις στα ηπατικά ένζυμα δευδρογονάση του D-γλυκερικού και ρεδοουκτάση του γλυοξυλικού με αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση οξαλικού και γλυκερικού οξέος στα ούρα⁽¹⁵⁾.

Δευτεροπαθώς εντερική υπεροξαλουρία εμφανίζεται σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέως εντέρου ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα ελεύθερα λιπατά οξέα δεσμεύουν το ασβέστιο στον αυλό του λεπτού εντέρου και αφού αυτό δεν είναι διαθέσιμο για να ενωθεί με τα οξαλικά τα τελευταία απορροφώνται εύκολα. Μεγάλη υπεροξαλουρία είναι δυνατόν να εμφανισθεί μετά από δηλητηρίαση με το αναισθητικό μεθοξυφλουράνιο ή από το αντιψυκτικό αιθυλενογλυκόλη, τα οποία μεταβολίζονται σε οξαλικά με αποτέλεσμα εναπόθεση οξαλικών στους νεφρούς και νεφρική ανεπάρκεια.

Ε. Υπερικοζουρία

Αυξημένη πρόσληψη πουρινών με την δίαιτα είναι το πιο συχνό αίτιο αυτής της ανωμαλίας. Συνήθως το ουρικό οξύ του αίματος είναι φυσιολογικό φανερώνοντας έτσι διαταραχή στην νεφρική απέκκριση των ουρικών. Οι ασθενείς με υπερικοζουρία (αποβολή ουρικού οξέος >800 mgr/ημερισίως) δεν σχηματίζουν μόνο λίθους από ουρικό οξύ αλλά και από οξαλικό ασβέστιο. Ερευνητές έχουν δείξει ότι τα ουρικά ελαττώνουν την δράση των αναστολέων της κρυστάλλωσης του οξαλικού ασβεστίου απορροφώντας γλυκοζαμινογλυκάνες όπως η ηπαρίνη και άλλα μακρομόρια που βρίσκονται φυσιολογικά στα ούρα⁽¹⁵⁾. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι κρύσταλλοι ουρικού οξέος επάγουν την κρυστάλλωση σε αυτούς μονοένυδρου οξαλικού ασβεστίου.

Λίθοι από στρουβίτη

Το είδος αυτών των λίθων συνδέεται άμεσα με βακτηριακή λοίμωξη κυρίως από πρωτέα, ψευδομονάδα, κλεμψιδέλα, προβιντένια⁽¹⁶⁾. Η ουρεάση που παράγεται από αυτούς τους μικροοργανισμούς προκαλεί υδρόλυση της ουρίας σε αμμωνία και διοξειδίο του άνθρακα. Η αλκαλοποίηση αυτή των ούρων έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων NH₄⁺, PO₄³⁻ και CO₃²⁻ η οποία σε συνδυασμό με φυσιολογικές συγκεντρώσεις μαγνησίου και ασβεστίου των ούρων προκαλεί το σχηματισμό στρουβίτη και ανθρακικού απατίτη. Ο σχηματισμός του στρουβίτη είναι αδύνατος σε pH < 7,19^(15,16).

Αμιγείς λίθοι από φωσφορικό ασβέστιο

Οι αμιγείς λίθοι από φωσφορικό ασβέστιο δεν είναι τόσο συχνοί και σχετίζονται με νεφρική σωληναριακή οξέωση. Όταν οι νεφροί χάσουν την ικανότητά τους να ελαττώνουν το pH των ούρων, ο σχηματισμός αλκαλικών ούρων αυξάνει τις δυσδιάλυτες δισθενείς και τρισθενείς μορφές των φωσφορικών με αποτέλεσμα την δημιουργία φωσφορικού ασβεστίου⁽¹⁶⁾.

Λίθοι από ουρικό οξύ

Τέτοιοι λίθοι εμφανίζονται σε ασθενείς που έχουν

αυξημένη πρόσληψη πουρινών, πάσχουν από μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, λαμβάνουν θεραπεία με κυταροτοξικά φάρμακα για νεοπλασμάτα, ή είναι χρόνια αφυδατωμένοι. Το πιο συχνό όμως εύρημα στους ασθενείς με αυτού του τύπου ουρολιθίαση δεν είναι υπερικουζουρία όπως πολλοί πιστεύουν αλλά και παρατεταμένες περίοδοι αποβολής όξινων ούρων⁽¹⁸⁾. Στα ούρα σε pH μικρότερο από 5,5 επικρατεί η δυσδιάλυτη, μη δισταμνη μορφή του ουρικού οξέως.

Λιθίαση κυστίνης

Οι λίθοι αυτού του τύπου σχηματίζονται μόνο όταν υπάρχει αύξηση της συγκέντρωσης της κυστίνης στα ούρα. Η κυστινουρία συνεπάγεται αυξημένη αποβολή κυστίνης στο ούρα, αλλά ταυτόχρονα και των διβασικών αμινοξέων λυσίνης, αργινίνης και ορνιθίνης που έχουν κοινό νεφρικό μεταφορέα. Η κυστινουρία είναι νόσος κληρονομική που εκδηλώνεται σε δύο μορφές. Η ετερόζυγη μορφή χαρακτηρίζεται από χαμηλές συγκεντρώσεις αμινοξέων στα ούρα και σπάνια συνοδεύεται από τον σχηματισμό λίθων. Η ομόζυγη όμως μορφή χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές της κυστίνης στα ούρα (500-1400 mg/24ωρο στους ενήλικες) και οι λίθοι σχηματίζονται σε 50% των περιπτώσεων⁽¹⁹⁾.

Σπάνιοι λίθοι

Αποτελούνται κυρίως από άλατα του ουρικού οξέος (Ουρικό αμμώνιο, ουρικό νάτριο, ουρικό κάλιο), Ξανθίνη 2-6 υδροξυαδενίνη, μεταβολίτες της αλλοπουρινόλης, καθώς και από ανθρακικό ή θειικό ασβέστιο. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη λίθων από κρυστάλλωση φαρμακευτικών ουσιών (Τριαμετένη, Σουλφομεθοξαζόλη).

6. Κλινική εικόνα του ασθενούς με ουρολιθίαση

Πολλές φορές οι κλινικές εκδηλώσεις της ουρολιθίασης μιμούνται άλλες ενδο ή εξωπεριτοναϊκές νόσους. Κυρίως η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από νόσους που προκαλούν οξεία χειρουργική κοιλία όπως: οξεία σκληροκοιτίτιδα, έκτοπη κύηση, ειλεό, χολοκυστίτιδα, πεπτικό έλκος, ανεύρυσμα αορτής, εκκολπωματίτιδα^(4,19). Στη φυσική εξέταση ο άρρωστος με κολικό νεφρού έχει έντονο πόνο και αλλάζει συνεχώς θέση προσπαθώντας να ανακουφισθεί, σε αντίθεση με τους ασθενείς με οξεία κοιλία οι οποίοι αποφεύγουν την μετακίνηση. Υπάρχουν επίσης και συστηματικές εκδηλώσεις όπως ταχυκαρδία, εφίδρωση, ναυτία. Ο λίθος ανάλογα με την θέση που βρίσκεται προκαλεί και διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις, ενώ μερικές φορές η λιθίαση είναι πολλαπλή και αμφοτερόπλευρη. Ο λίθος που αποφράσσει ένα κάλυκα προκαλεί πόνο από διάταση του σύστοιχου νεφρικού παρεγχύματος και της νεφρικής κάψας, ενώ πολλές φορές εμφανίζεται μόνο σαν βύθιο άλγος στην οσφυ. Οι λίθοι της νεφρικής πυέλου συχνά προκαλούν απόφραξη στην πυελοουρητηρική συμβολή και έντονο πόνο στην πλευροσπονδυλική γωνία. Πολλές φορές έχουμε την ανάπτυξη πυελονεφρίτιδας ενώ όταν η υδρονέφρωση είναι χρόνια οδηγεί σε απώλεια λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος. Μερικές φορές ο λίθος καταλαμβάνει ολόκληρο το πυελοκαλυκικό σύστημα και αναφέρεται σαν κοραλλιοειδής.

Αυτή η μορφή πολλές φορές δεν προκαλεί εντυπωσιακή κλινική εικόνα και ανευρίσκεται τυχαία. Ο λίθος του ουρητήρα προκαλεί έντονη κλινική εικόνα. Όταν ο λίθος βρίσκεται στο άνω τριτημόριο ο πόνος αντανάκλα κατά μήκος του ουρητήρα μέχρι τον σύστοιχο όρχι, αφού η νεύρωση στον νεφρό και στον όρχι είναι η ίδια. Σε λίθο που εντοπίζεται στην μεσότητα του ουρητήρα παρατηρείται η ίδια αντανάκλαση του πόνου, ο ασθενής όμως κυρίως πονά στο κάτω τεταρτημόριο της κοιλίας ομόπλευρα. Σε λίθο του κατώτερου τμήματος του ουρητήρα ο πόνος επεκτείνεται στην περιοχή της ουροδόχου κύστεως και του οσχέου ή του αιδοίου. Οι λίθοι της ουροδόχου κύστεως μπορεί να προήλθαν από το νεφρό, ή να δημιουργήθηκαν σε αυτή λόγω στάσης των ούρων από υποκυστικό κώλυμα, όπως υπερπλασία προστάτου, στενώματα ουρήθρας, νευρογενή κύστη. Κλινικά έχουμε κυστικά ερεθιστικά συμπτώματα κι αιματουρία. Οι λίθοι της ουρήθρας προκαλούν έντονη δυσουρία και οξεία επίσχεση.

7. Διαγνωστική εκτίμηση του ασθενούς με ουρολιθίαση

Η απλή ακτινογραφία νεφρών, ουρητήρων, κύστεως (NOK) και η ενδοφλέβια ουρογραφία μας δίνουν πληροφορίες για την θέση, το μέγεθος του λίθου και την ύπαρξη ή όχι υδρονέφρωσης. Επίσης εξάγουμε συμπεράσματα και για την χημική σύσταση του λίθου, αφού οι ασβεστούχοι λίθοι είναι έντονα ακτινοσκοπικοί, οι λίθοι από φωσφορικά και κυσίνη έχουν μέτρια ακτινοσκοπότητα, ενώ οι λίθοι από ουρικά είναι ακτινοδιαυγείς. Το υπερηχοτομογράφημα είναι μια απλή εξέταση που μας δίνει πληροφορίες για την ύπαρξη λίθου στον νεφρό ή την ουροδόχο κύστη καθώς και για την ύπαρξη υδρονέφρωσης. Μας βοηθά επίσης στην διαφορική διάγνωση ακτινοδιαπερατών λίθων στην IV ουρογραφία από συμπαγή μορφώματα. Επίσης η ανιούσα πυελογραφία μερικές φορές είναι χρήσιμη και μας δίνει πληροφορίες για την ανατομία του πυελοκαλυκικού καθώς και για την ανάδειξη μικρών ακτινοδιαυγών λίθων. Σχετικά με το ποιοι από τους ασθενείς με ουρολιθίαση θα υπόκεινται σε πλήρη μεταβολικό έλεγχο για τη νόσο τους είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση⁽²⁰⁾. Διαφορετική όμως αντιμετώπιση θα πρέπει να έχει ένας ασθενής που εμφανίζει ουρόλιθο για πρώτη φορά στη ζωή του από έναν άλλο που εμφανίζει συχνά υποτροπές. Ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως παιδιά, άτομα με οικογενειακό ιστορικό ουρολιθίασης, άνδρες ηλικίας από 20 έως 50 ετών, ασθενείς με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, θα πρέπει να υπόκεινται σε εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο.

Ο βασικός διαγνωστικός έλεγχος για το λιθιασικό ασθενή χαμηλού κινδύνου, σε γενικές γραμμές περιλαμβάνει μέτρηση των ηλεκτρολυτών (Na⁺, Cl⁻, K⁺, HCO₃⁻) του ασβεστίου, των φωσφορικών, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος του ορού. Στα ούρα ο έλεγχος περιλαμβάνει την γενική και την καλλιέργεια, τη μέτρηση του pH και του όγκου των ούρων. Η δοκιμή του νιτροπρωσσικού νατρίου θα πρέπει να εκτελείται για τον αποκλεισμό της κυστινουρίας. Επίσης στις γενικές εξε-

τάσεις των ούρων το εύρημα της επιμένουσας κρυσταλλουρίας κυρίως ενός τύπου, είναι δυνατόν να μας οδηγήσει στη διάγνωση. Η μέτρηση του pH είναι χρήσιμη γιατί μονίμως αλκαλικά ούρα, πιθανόν να φανερώνουν λοίμωξη με μικροοργανισμούς που διασπούν την ουρία ή νεφρική σωληναριακή οξέωση. Ο όγκος επίσης των αποβαλλόμενων ούρων είναι χρήσιμη παράμετρος και μπορεί να δείχνει χαμηλή πρόσληψη υγρών. Τέλος η χημική ανάλυση των λιθών θα πρέπει να γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις.

Πιο σύνθετη διαγνωστική εκτίμηση θα πρέπει να γίνεται στους ασθενείς με πολλαπλή λιθίαση, σε αυτούς με μεταβολικά ενεργή νόσο και σε αυτούς οι οποίοι είναι υψηλού κινδύνου για υποτροπή. Εκτός από αυτά που προαναφέρθηκαν στον βασικό διαγνωστικό έλεγχο στον ορό του αίματος γίνεται μέτρηση της παραθορμόνης και της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D. Επίσης συλλογή ούρων 24 ώρου και μέτρηση σε αυτά του όγκου, της κρεατινίνης, των οξαλικών, των κιτρικών, του ουρικού οξέος και των ιόντων Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} . Πριν τη συλλογή των ούρων 24ωρου ο ασθενής θα πρέπει να διακόψει όλα τα φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τον έλεγχο όπως αντιόξινα, θειαζιδικά διουρητικά, αλλουπουρινόλη, σκευάσματα Ca, βιταμίνες κλπ. Αρχικά γίνονται δύο συλλογές από δείγματα ούρων 24ωρου και έπειτα ο ασθενής μπαίνει για επτά ημέρες σε δίαιτα πτωχή σε ασβέστιο και νάτριο με πρόσληψη ασβεστίου νατρίου και οξαλικών λιγότερο από 400, 100 και 50 mgr την ημέρα αντίστοιχα. Κατόπιν λαμβάνεται ένα τρίτο δείγμα ούρων 24ωρου και γίνεται μέτρηση των τιμών των ηλεκτρολυτών, του Ca, Mg, φωσφορικών, ουρικού οξέος και της παραθορμόνης στον ορό του αίματος. Έπειτα για 12 ώρες ο ασθενής καταναλώνει μόνο ποσότητες νερού και γίνεται συλλογή ούρων 2 ωρών. Στη συνέχεια λαμβάνει γεύμα που περιέχει 1 g στοιχειακό ασβέστιο και ακολουθεί συλλογή ούρων 4 ωρών. Οι τιμές του ασβεστίου των ούρων μετά από δίαιτα σχετίζονται με την νεφρική λειτουργία και αυτό εκφράζεται σε mgr Ca ανά dl σπειραματικού διηθήματος. Η φυσιολογική τιμή είναι λιγότερο από 0,11. Μετά τη φόρτωση με ασβέστιο το φυσιολογικό ποσό του ασβεστίου των ούρων θα πρέπει να είναι λιγότερο από 0,2 mgr ανά mgr κρεατινίνης^(31,34,35).

Γενικά η διαγνωστική εκτίμηση των ασθενών με ουρολιθίαση είναι σχετικά απλή και δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο. Είναι όμως δύσκολο να προβλέψει κανείς ποιοι από αυτούς θα υποτροπιάσουν.

8. Θεραπευτική αντιμετώπιση της ουρολιθίασης

Η θεραπευτική αντιμετώπιση διακρίνεται σε φαρμακευτική που γίνεται και για την πρόληψη των υποτροπών της νόσου, σε συντηρητική και σε επέμβατική.

Αρχικά θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που αφορούν την δίαιτα και την ποσότητα των προσλαμβανόμενων υγρών. Επαρκής ενυδάτωση χωρίς καμία άλλη θεραπεία μπορεί να μειώσει το ποσοστό των υποτροπών της νόσου μέχρι 60%⁽³⁶⁾. Η αυξημένη πρόσληψη υγρών προκαλεί μείωση του υπερκορεσμού του οξαλικού α-

σβεστίου, του φωσφορικού ασβεστίου και του ουρικού νατρίου των ούρων. Συνίσταται ο ημερήσιος όγκος ούρων να είναι μεταξύ 2 και 3 λίτρων⁽³⁷⁾.

Επίσης τροποποιήσεις στη δίαιτα βοηθούν να μειωθεί στα ούρα η απέκκριση λιθογόνων αλάτων και να αυξηθεί η απέκκριση ουσιών που αναστέλλουν τον σχηματισμό των ουρολίθων. Δίαιτα με υψηλές ποσότητες νατρίου έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και ελάττωση των κιτρικών σε αυτά με συνέπεια να προάγεται η κρυστάλλωση του οξαλικού ασβεστίου⁽³⁸⁾. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι θα πρέπει να ελαττώνεται η πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης επειδή το υψηλό όξινο φορτίο (acid ash) που περιέχουν προκαλεί αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα. Η αύξηση αυτή οφείλεται σε οστική αφαλάτωση από την ήπια μεταβολική οξέωση που προκαλούν οι ουσίες αυτές καθώς και από τη μείωση στη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου. Επιπλέον έχουμε μείωση του pH και των κιτρικών των ούρων καθώς και αυξημένα επίπεδα ουρικών σε αυτά.

Παραδοσιακά οι περισσότεροι γιατροί συνιστούσαν στους ασθενείς με λιθιασική νόσο να περιορίσουν το ποσό του ασβεστίου που προσλαμβάνουν με τη δίαιτα και να αποφεύγουν τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Αυτό το μέτρο όμως δεν είναι αποτελεσματικό στους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ασβεστίου στα ούρα. Αντίθετα η ελαττωμένη πρόσληψη ασβεστίου χωρίς ταυτόχρονα ελάττωση της πρόσληψης των οξαλικών μπορεί να προκαλέσει υπεροξαλουρία επειδή υπάρχει λιγότερο ασβέστιο διαθέσιμο στον αυλό του λεπτού εντέρου για να δεσμεύσει το οξαλικό και να προλάβει έτσι τον απορρόφησή του⁽¹⁴⁾.

Φάρμακα όπως το ασκορβικό οξύ, οι αναστολείς της καρβονικής αντίδρασης όπως η ακεταζολαμίδα και διουρητικά που περιέχουν τριαμερένη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με λιθιασική νόσο. Το ασκορβικό οξύ αποτελεί το υπόστρωμα στην ενδογενή οδό βιοσύνθεσης των οξαλικών. Το διουρητικό τριαμερένη έχει βρεθεί σαν συστατικό των ουρολίθων. Η ακεταζολαμίδα λόγω της συστηματικής οξέωσης που προκαλεί οδηγεί σε ελάττωση του pH και των κιτρικών των ούρων⁽³⁹⁾.

α) Φαρμακευτική θεραπεία

Οι θειαζίδες αποτελούν το φάρμακο πρώτης επιλογής για την υπερασβεστιουρία από αυξημένη εντερική απορρόφηση⁽⁴⁰⁾. Δρουν στο άπω νεφρικό σωληνάριο αναστέλοντας την επαναρρόφηση νατρίου και αυξάνοντας την επαναρρόφηση ασβεστίου. Επιπρόσθετα η ελάττωση του εξωκυττάρου όγκου που προκαλείται από αυτές οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και ασβεστίου στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι θειαζίδες μειώνουν τις υποτροπές σε λιθιασικούς ασθενείς. Άλλο φάρμακο εκλογής για αυτόν τον τύπο υπερασβεστιουρίας είναι η ιοντοανταλλακτική ρητίνη νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη⁽⁴⁰⁾. Η ένωση αυτή δεν απορροφάται από το λεπτό έντερο και όταν χορηγείται από το στόμα ανταλλάσει το νάτριο με άλλα ενδοαυλικά κατιόντα όπως το ασβέστιο. Οι θεραπευτικές κατευθύνσεις

για την θεραπεία της υπερασβεστιουρίας από αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου είναι η χορήγηση σαν φάρμακο πρώτης επιλογής θειαζιδών για διάστημα 18 μηνών και όταν η δράση τους ελαττωθεί και αναπτυχθεί αντίσταση σε αυτές να γίνεται χορήγηση για 6 μήνες φωσφορικής σελλουλόζης. Κατόπιν επαναλαμβάνεται η θεραπεία με θειαζίδες.

Η υπερασβεστιουρία από απορρόφηση τύπου II βελτιώνεται με περιορισμό του ασβεστίου της διαίτας (400-600 mg ημερησίως). Στον τύπο III που έχουμε απώλεια φωσφορικών από τους νεφρούς η χορήγηση ορθοφωσφορικών προτείνεται σαν θεραπεία ελαττώνοντας τα επίπεδα της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D, και το ποσό του ασβεστίου των ούρων.

Στη νεφρικού τύπου υπερασβεστιουρία οι θειαζίδες αποτελούν την θεραπεία εκλογής διορθώνοντας παράλληλα και τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D και της παραθορμόνης ⁽¹⁾.

Στην υπερασβεστιουρία από αυξημένη οστική αφαλάτωση η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση των παραθυροειδών. Η φαρμακευτική θεραπεία στην περίπτωση αυτή έχει φτωχά αποτελέσματα και περιλαμβάνει χορήγηση φωσφορικών σε ασθενείς που είναι υψηλού κινδύνου για χειρουργική αντιμετώπιση.

Στον τύπο της νεφρολιθίασης που σχετίζεται με υποκιτρουργία όπως είναι προφανές η θεραπεία εκλογής σχετίζεται με χορήγηση κιτρικού καλίου. Η συνήθης δοσολογία είναι 20-30 mg τρεις φορές ημερησίως η οποία είναι καλά ανεκτή.

Στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία που οφείλεται σε ενζυμικές ανεπάρκειες συνιστάται η χορήγηση πυριδοξίνης (βιταμίνης B6) η οποία πιθανόν δρα σαν συνένζυμο ^(1,18). Επίσης έχει προταθεί η χορήγηση μαγνησίου το οποίο συνδέεται με τα οξαλικά των ούρων και μειώνει τον υπερκορεσμό του οξαλικού ασβεστίου. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική ανεπάρκεια συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού είναι αναγκαία επειδή χωρίς την αντικατάσταση της ενζυμικής ανεπάρκειας από το υγιές ήπαρ θα είχαμε πάλι ανάπτυξη νεφρασβετωσίων και στο μεταμοσχευμένο νεφρό.

Στην υπεροξαλουρία από σύνδρομο εντερικής δυσαπορρόφησης η θεραπεία εκλογής είναι χορήγηση ασβεστίου το οποίο θα δεσμεύσει τα οξαλικά που βρίσκονται στον αυλό του λεπτού εντέρου και θα εμποδίσουν την απορρόφηση του ⁽¹⁾. Εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις περιλαμβάνουν τη χορήγηση σκευασμάτων μαγνησίου καθώς και χορήγηση διαίτας με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα.

Για την υπεριοξαλουρία τύπου ουρολιθίαση από οξαλικό ασβέστιο η θεραπεία αποσκοπεί στη μείωση του ουρικού οξέος των ούρων. Για τις περιπτώσεις με ήπια υπεριοξαλουρία αρκεί ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων με τη διαίτα πουρινών. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση αλοπουρινόλης ^(1,18). Η αλοπουρινόλη είναι αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης δηλαδή του ενζύμου που καταλύει την μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη στο βιοχημικό δρόμο σύνθεσης του ουρικού οξέος.

Στην λιθίαση από στρουβίτη η φαρμακευτική θερα-

πεία συνίσταται στην χορήγηση του ακετουδροξαμικού οξέως το οποίο αναστέλλει την βακτηριακή ουρεάση ⁽¹⁸⁾. Επίσης έχουν γίνει προσπάθειες για χορήγηση διαλυμάτων από καθηθρες νεφροστομίας, με αντιβακτηριακή και οξινοποιητική δράση στα ούρα (in vitro χημειόλυση), όπως το Hemiacidrin και περιέχουν κιτρικά, άλατα μαγνησίου και γλυκονικό οξύ.

Στην λιθίαση από κυστίνη χορηγούνται οι φαρμακευτικές ουσίες πενικιλλαμίνη και μερκαπτοπροπιονυλγλυκίνη οι οποίες ενώνονται με την κυστίνη στα ούρα και σχηματίζουν πιο ευδιάλυτα σύμπλοκα. Επίσης γίνεται αλκαλοποίηση των ούρων και χορήγηση διαίτας πτωχής σε μεθειονίνη η οποία είναι το πρόδρομο αμινοξέυ της κυστίνης ^(1,18).

β) Συντηρητική θεραπεία

Πολλοί λίθοι αποβάλλονται αυτόματα χωρίς να γίνει καμιά παρέμβαση. Ένας μικρός λίθος σε κάλυκα που δεν προκαλεί κλινικά συμπτώματα χρειάζεται μόνο παρακολούθηση. Επίσης λίθοι στον ουρητήρα <6mm έχουν πολλές πιθανότητες να αποβληθούν αυτόματα.

γ) Επεμβατική θεραπεία

Οι επεμβατικές μέθοδοι για την θεραπεία της ουρολιθίασης οξαλικού ασβεστίου περιλαμβάνουν τις ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις, την εξωσωματική λιθοτριψία και τις ενδοουρολογικές τεχνικές αφαίρεσης όπως την διαδερμική νεφρολιθοτριψία, την ουρητηροσκοπική αφαίρεση του λίθου και την διουρηθρική κυστεολιθοτριψία ^(9,18). Επίσης σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο συνδυασμός διαδερμικής και εξωσωματικής λιθοτριψίας. Τις τελευταίες δεκαετίες οι ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις έχουν αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από τις υπόλοιπες μεθόδους γιατί είναι πιο ασφαλείς και αποτελεσματικές για τον ασθενή, δεν απαιτούν μακροχρόνια νοσηλεία και δεν συνοδεύονται από μεγάλη περιεγχειρητική νοσηρότητα και απώλεια λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος.

Η μέθοδος της εξωσωματικής λιθοτριψίας είναι η τεχνική που χρησιμοποιείται πιο συχνά για την αντιμετώπιση της ουρολιθίασης. Χρησιμοποιούνται κύματα (shockwaves), πιο υψηλής συχνότητας από τους υπερήχους, τα οποία στο μέγιστο της συχνότητάς τους αναπτύσσουν μεγάλες πιέσεις. Αυτά μεταδίδονται μέσω του δέρματος και των ιστών στον ουρόλιθο τον οποίο και διασπών. Οι περισσότερες συσκευές χρησιμοποιούν ακτίνες-X ή υπερήχους για τον εντοπισμό του λίθου πριν την ακτινοβολία. Οι παράγοντες που καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εξωσωματική λιθοτριψία είναι η χημική σύσταση, η πυκνότητα, το μέγεθος, η ποσότητα του οργανικού υλικού και η μορφολογία των λίθων. Έχει διαπιστωθεί ότι οι λίθοι οξαλικού ασβεστίου και κυστίνης παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένη αντίσταση στη θραύση σε σχέση με τους λίθους ουρικού οξέος και φωσφορικού ασβεστίου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις ιδιαίτερα όταν οι λίθοι του νεφρού είναι μεγάλοι, συνυπάρχουν ανατομικές ανωμαλίες ή βρίσκεται σε θέση που η χρήση της εξωσωματικής λιθοτριψίας δεν είναι αποτελεσματική (π.χ. σε νεφρικό κάλυμα με στενό αυχένα), χρησιμοποιείται η μέθοδος της διαδερμικής νεφρολιθοτριψίας. Κάτω από

ακτινοσκοπικό έλεγχο δημιουργείται ένα κανάλι προς το νεφρό διαμέσου του δέρματος και των υποκείμενων ιστών και εισάγεται ένα εργαλείο που ονομάζεται νεφροσκόπιο. Μέσα από αυτό είναι δυνατό να περάσει μια ειδική κεφαλή (energy probe) η οποία χρησιμοποιώντας ενέργεια (υπερηχητική ή ηλεκτροϋδραυλική), διασπά έναν μεγάλο λίθο κάνοντας έτσι πιο εύκολη την αφαίρεσή του.

Αν και πολλοί λίθοι του ουρητήρα θεραπεύονται με τη μέθοδο της εξωσωματικής λιθοτριψίας πολλές φορές χρησιμοποιείται για την αφαίρεσή τους ένα λεπτό ενδοσκόπιο που εισάγεται μέσω της ουρήθρας και λέγεται ουρητηροσκόπιο. Ο ουρόλιθος συλλαμβάνεται και αφαιρείται άμεσα ή εάν είναι μεγάλος σε μέγεθος διασπάται πρώτα με ακτίνες Laser ή με υπερήχους. Για τους λίθους της ουροδόχου κύστεως εισάγεται μέσω της ουρήθρας κάτω από άμεσο οπτικό έλεγχο ένα εργαλείο το οποίο ή συλλαμβάνει και συνθλίβει μηχανικά τον λίθο, είτε τον διασπά με υπερήχους ή ηλεκτροϋδραυλικά κύματα.

Summary

Urinary Lithiasis: Etiology, Diagnosis and Management

Bouropoulos C, Dauacher C

Artas General Hospital, Department of Urology

Urolithiasis is the third most common affliction of the urinary tract, exceeded only by the urinary tract infections and pathologic conditions of the prostate. Urinary stones are polycrystalline aggregations composed of varying amount of crystalloid and organic matrix. Theories to explain urinary stone disease are incomplete. Stone formation requires supersaturated urine. Crystals must form first and they then should be retained in the urinary tract. These phenomena require the interaction between the forces of saturation, crystal inhibition, crystal nucleation, growth, aggregation and retention which all occur in a complex solution. Their chemical composition is largely of calcium oxalate. The mechanisms of formation of different types of stones are described in this article as well. The patient evaluation, the laboratory and imaging studies are discussed too. Then we review the medical and the surgical management of urolithiasis. We focus the advances in endourology and extracorporeal shock wave lithotripsy which almost completely have supplanted the need for traditional open surgery.

Key words: Urolithiasis, etiology, diagnosis, treatment

Βιβλιογραφία

1. Stoller ML, Bolton DM. Urinary Stone Disease. In Smith's General Urology, 14th edition., Appleton and Lange New Jersey 1995, 276.
2. Preminger GM. Medical Management of Urinary Calculus Disease, Pathogenesis and Evaluation. AUA Update Series 1995, 14

3. Μπαρμπαλιάς Γ. Ουρολογία. Εκδόσεις Typorama, 1998, 219-236
4. Pak CY. Sodium Cellulose Phosphate: Mechanism of Action and the Effect on Mineral Metabolism J. Clin Pharmacol 1973, 13:15
5. Leusman DB, Blaschke R, Schmandr W. Results of 5035 Stone Analysis: A contribution to Urinary Stone Disease. Scand J. Urol Nephrol 1990, 24:205
6. Malek RS, Kelalis PP. Pediatric Nephrolithiasis J Urol 1975, 113:545
7. Cohen TD, Ehreth J, King L, et al Pediatric Urolithiasis: Medical and Surgical Management. Urology 1996, 47:292
8. Resnick MI, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of Calcium Oxalate Renal Calculi. N Eng J Med 1968, 278; 1313
9. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, et al Family History and Risk of Kidney Stones J. Am Soc Nephrol 1997, 10:1568
10. Prince CL, Scardino RL, Wolwn TC. The Effect of Temperature, Humidity and Dehydration on the Formation of Renal Calculi. J. Urol 1956, 75:209
11. Finlayson B, "Renal lithiasis in Review" Urol. Clin. North. Am. 1(1974)181
12. Sierakowski R, Finlayson B, Landes RR, et al. The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States. Invest Urol 1978, 15:438
13. Michaels EK, Nakaqawa Y, Miura N et al Racial variation in Gender Frequency of Calcium Urolithiasis J. Urol., 1994, 152:2228
14. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, et al Epidemiological Risk Factors in Calcium Stone Formation. Scand. J. Urol. Nephrol 1980, 53;15
15. Drach GW. Urinary Lithiasis: Etiology, Diagnosis, and Medical Management. In: Campbell's Urology, 6th edition. W.B. Saunders Company New York, 1992, 3(58):2093-2101
16. Sperrin MW, Rogers K. The architecture and composition of uroliths. Br J Urol 1998, 82:781
17. Βαζαίος Α., Παπαθεοδώρου Γ. Λιθίαση Ουροποιητικού Συστήματος. Εκδόσεις 401 ΓΣΝΑ, Αθήνα 1988
18. Menon M. Urinary Lithiasis: Etiology, Diagnosis, and Medical Management. In: Campbell's Urology, 7th edition. W.B. Saunders Company New York, 1997, 2661-2733
19. Finlayson B. Renal lithiasis in review. Urol clin North Am 1974, 1:181
20. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. Kidney Int 1978, 13:344
21. Nancollas GH. The kinetics of crystal growth and renal stone formation. In: Urolithiasis Research. Edited by Fleish H, Robertson WG, et al New York: Plenum Press 1976, 5-23
22. Nancollas GH. The precipitation of biological minerals. In: Precipitation. Faraday Discussions of the Chemical Society 1978, 61:175
23. Bouropoulos C, Klepetsanis P, Melekos M et al A Model System for the Study Urinary Stone Formation Br

J Urology 1996, 78:169

24. Nancollas GH. Urine Supersaturation: The Nucleation, Growth and Dissolution of Stones. In: Urolithiasis and Related Clinical Research. Schiaville PO et al eds. Plenum publishing Corporation 1985, 749-755
25. Khan S. Association between calcium phosphate and calcium oxalate crystals in the development of urinary stones. In: Mineral Scale Formation and Inhibition. Edited by Amjad Z Plenum Press 1995, 261-270
26. Bouropoulos C, Melekos M, et al. The Inhibition of Calcium Oxalate Monohydrate Crystallization by Maleic acid Copolymers J. Urology 1998, 159: 1755-1761
27. Finlayson B. Physicochemical Aspects of Urolithiasis. Kidney Int. 1978 13:344
28. Sonell O, Grases F, et al Study of calcium oxalate monohydrate renal uroliths Scand J Urol Nephrol 1995, 29:429
29. Menon M, Krishan CS. Evaluation and medical Management of Patient with Calcium Stone Disease Urol Clin North. Am 1983, 10:595
30. Menon M, Calcium Oxalate Renal Lithiasis: Endocrinology and Metabolism. In: Urologic Endocrinology. Raifer J. ed. W.B. Saunders Philadelphia 1986, 387
31. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, et al. The Hypercalciurias: Causes, Parathyroid Functions and Diagnostic Criteria J Clin Invest 1974, 54:387
32. Coe FL, Parks JH, Asplin J. The Pathogenesis and Treatment of Kidney Stones N Engl J Med 1992, 327: 1141
33. Begun FP, Foley D, Peterson A, et al Patient evaluation. In: Urol Clin North Am. Ed Ramsey L, WB Saunders Company London 1997, 24:97-116
34. Pak CY, Kaplan RA, Bone H, et al. A Simple Test for the Diagnosis of Absorptive, Resorptive and Renal Hypercalciurias N Engl J Med 1975, 292:497
35. Pak CY, Britton F, Peterson R et al Ambulatory Evaluation of Nephrolithiasis. Classification Clinical Presentstion and Diagnosis Criteria Am J Med 1980, 69:19
36. Hoskin DH, Erickson Sb. The stone clinical effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Urol 1983, 130:1115
37. Stuart RO, Hill K, et al Seasonal variations in urinary risk factors among patients with nephrolithiasis J Lithotr Stone Dis 1991, 3:18
38. Muldowner FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in hypercalciuria syndrome Kidn Int 1982, 22:292
39. Pak CY. Sodium Cellulose Phosphate: Mechanism of Action and the Effect on Mineral Metabolism J. Clin Pharmacol 1973, 13:15