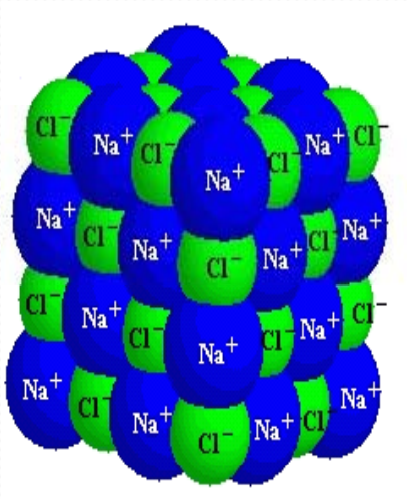
Παθογενετικοί μηχανισμοί νεφρολιθίασης

Γλυκερία Τσούκα
Επιμελήτρια Β'
Νεφρολογικού Τμήματος
Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

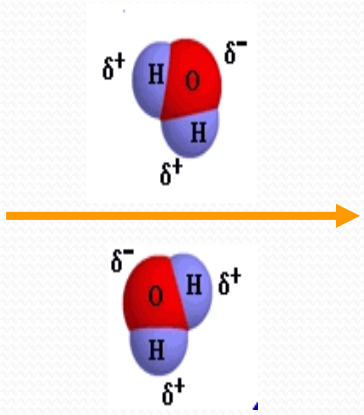
Φυσικοχημικές ιδιότητες των διαλυμάτων

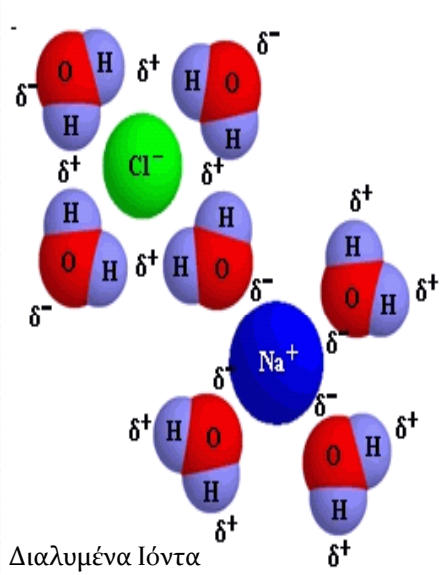
Ιοντικό Στερεό διαλύεται σε Πολικό Διαλύτη π.χ.H2O

Τα κατιόντα περιβάλλονται με το αρνητικό μέρος του μορίου του Διαλύτη και τα ανιόντα περιβάλλονται με το θετικό μέρος του μορίου του Διαλύτη.

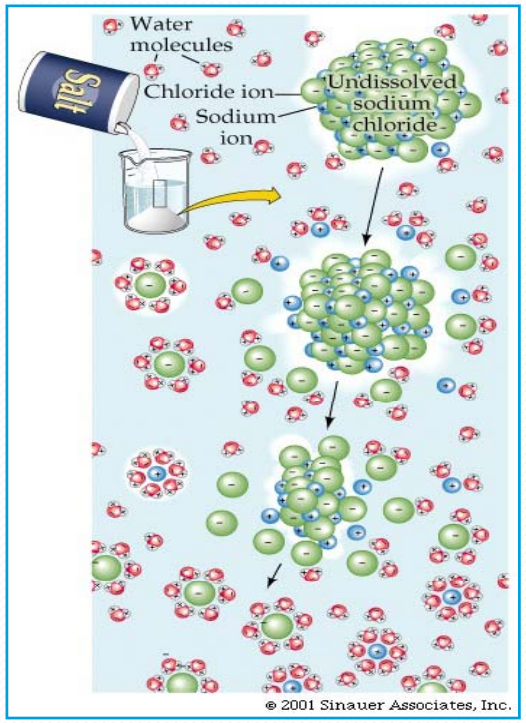


Ιοντικός Κρύσταλλος





Διαλυμένα Ιόντα



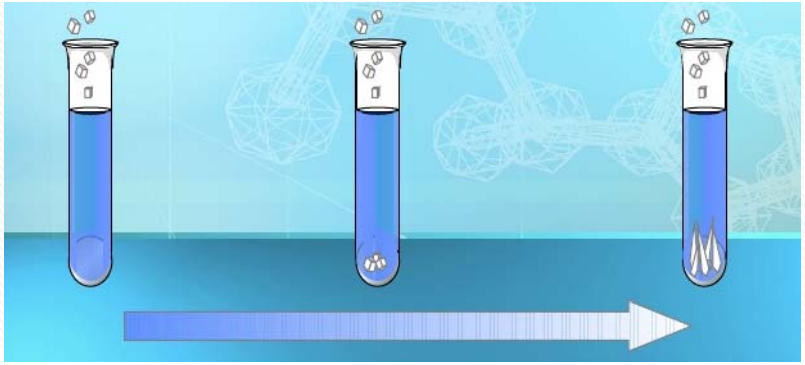
Διαλυτότητα:
μία φυσικοχημική ιδιότητα των δ/των

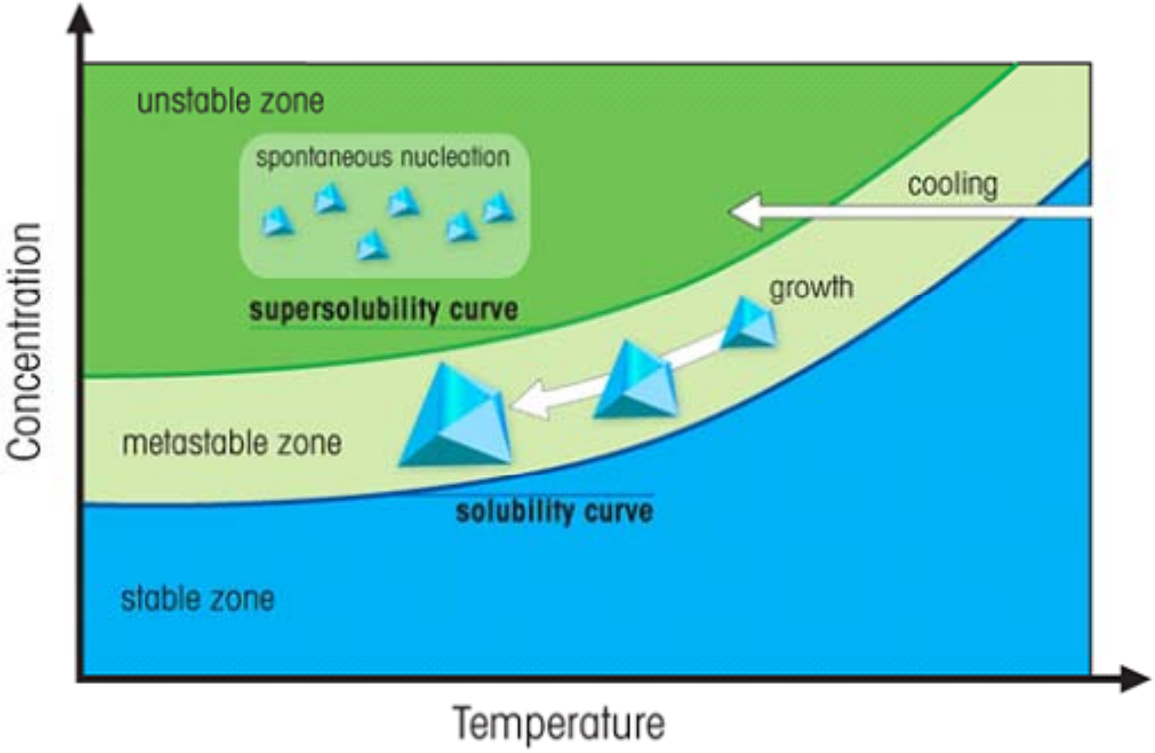
Κορεσμένο δ/μα: το δ/μα που περιέχει τη μέγιστη ποσότητα μιας ουσίας που μπορεί να διαλυθεί.

Η στερεά φάση βρίσκεται σε ισορροπία με την ελεύθερη μορφή των ιόντων (εάν προστεθεί νέο άλας δεν θα διασπασθεί σε ελεύθερα ιόντα, δηλ. δεν θα διαλυθεί).

$$CaC_2O_{4(s)} \rightleftharpoons Ca^{+2}_{(aq)} + C_2O_4^{-2}{}_{(aq)}$$

Διαλυτότητα ουσιών σε δ/μα νερού- αρχές κρυσταλλοποίησης





Ασταθές δ/μα

Υπέρκορο ή μετασταθές δ/μα

Υποκορεσμένο δ/μα

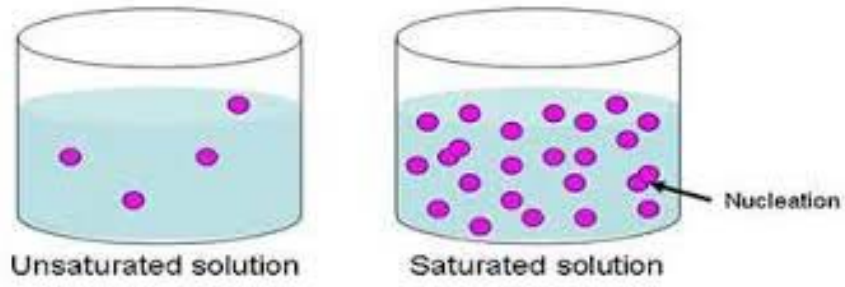
Δημιουργία νέων κρυσταλλικών πυρήνων (πυρηνοποίηση-nucleation)

- Οι κρυσταλλικοί πυρήνες είναι η πρωιμότερη στερεή μορφή που δεν μπορεί να διαλυθεί.

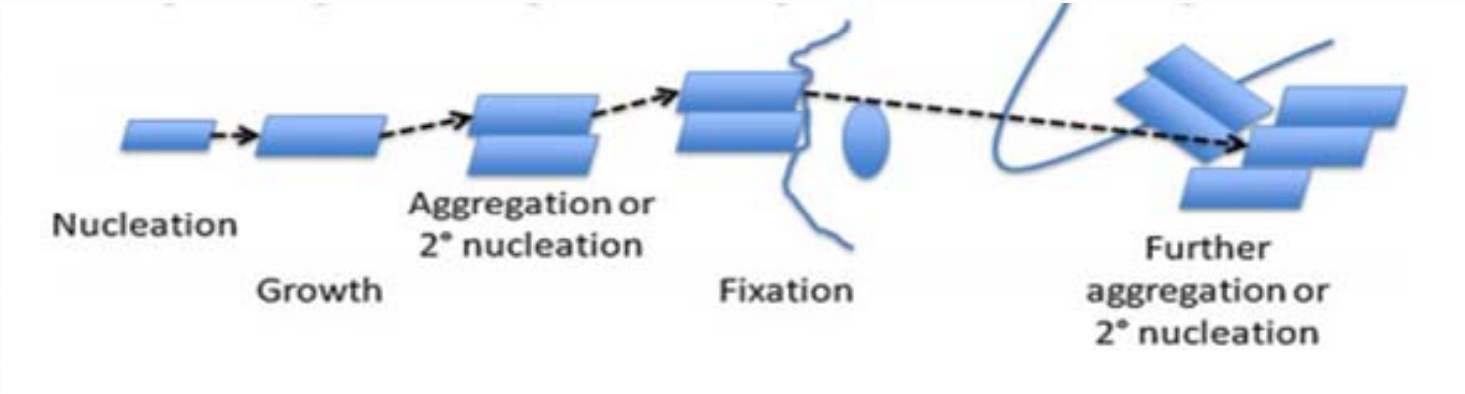
- *Ομογενής*: διαδικασία σε καθαρό δ/μα από αμιγές άλας.

- *Ετερογενής*: σχηματισμός κρυστάλλων σε επιφάνειες ή/και οργανική μητρική ουσία, π.χ. επιθηλιακά κύτταρα, κυτταρικά συγκρίμματα, κυλίνδρους. Από 1 ή περισσότερα άλατα.

- Οι λίθοι ασβεστίου είναι σχεδόν πάντα ετερογενείς.



Αρχές της κρυσταλλοποίησης



- Οι κρυσταλλικοί πυρήνες έχουν 5-7' μέχρι να φτάσουν στη νεφρική πύελο.
- "Απαραίτητη" για την απόφραξη η αγκίστρωση σε ανιονικές θέσεις στο σωληναριακό επιθήλιο με στερεοχημικό τρόπο και η συσσωμάτωσή τους.

Clin Rev Bone Miner Metab. 2011 December ; 9(3-4): 187–197

4 παθογενετικά μοντέλα σχηματισμού λίθων

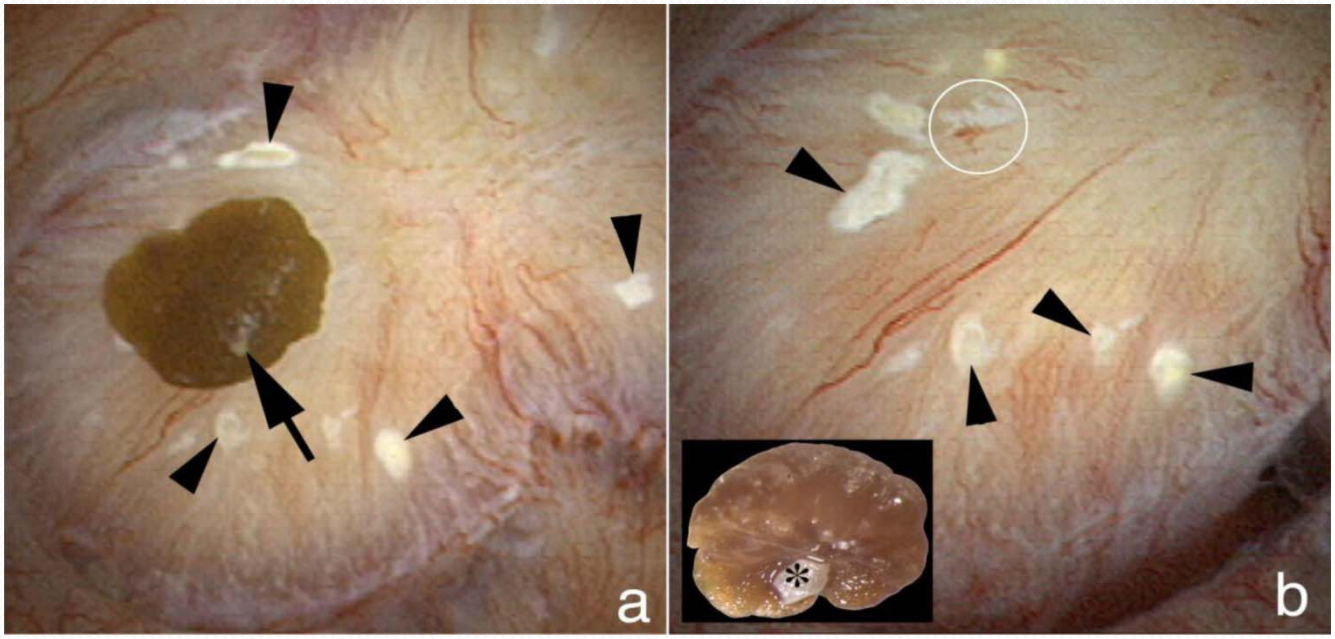
A. Σε πλάκες υδροξυαπατίτη στο διάμεσο ιστό των νεφρικών θηλών (πλάκες Randall).

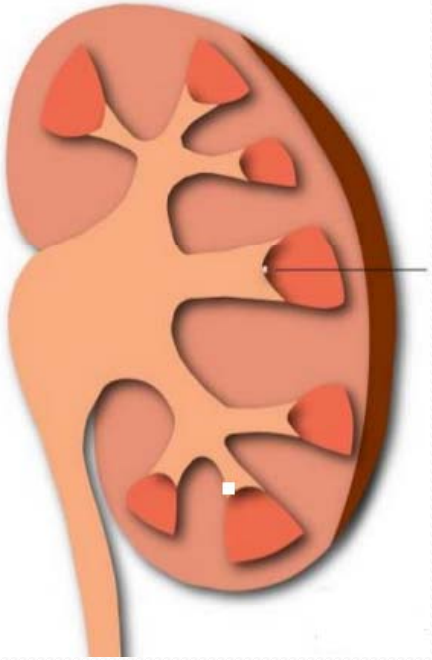
B. Σε κρυσταλλικά βύσματα στους πόρους του Bellini (Bellini Duct plugging).

C. Σε διατεταμένα μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια χωρίς προσκόλληση (λίθοι κυστίνης).

D. Πυρηνοποίηση στους κάλυκες και στο αποχετευτικό σύστημα.

Πλάκες Randall-παθογενετικός μηχανισμός λίθων CAOx στην ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία

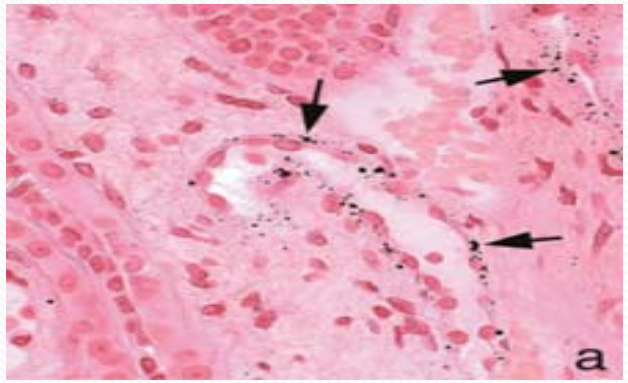


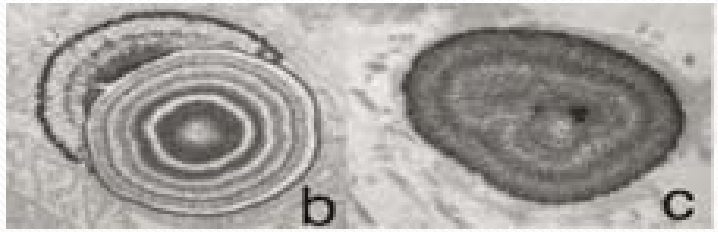


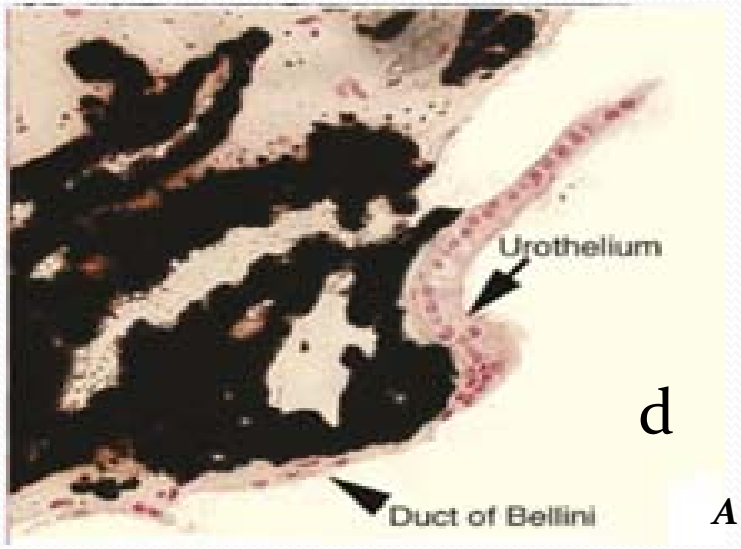
- Α. Λίθος οξαλικού ασβεστίου (τόξο) στη νεφρική θηλή. Πλάκες Randall γύρω από το λίθο (κεφαλές τόξων). Φυσιολογική απεικόνιση της θηλής.
- Β. Η νεφρική θηλή μετά την αφαίρεση του λίθου. Μικρή περιοχή υδροξυαπατίτη στο σημείο της προσκόλλησης στο ουροθήλιο της θηλής.

A Evan. Urolithiasis. 2015 January ; 43(0 1): 19–32.

Πλάκες Randall





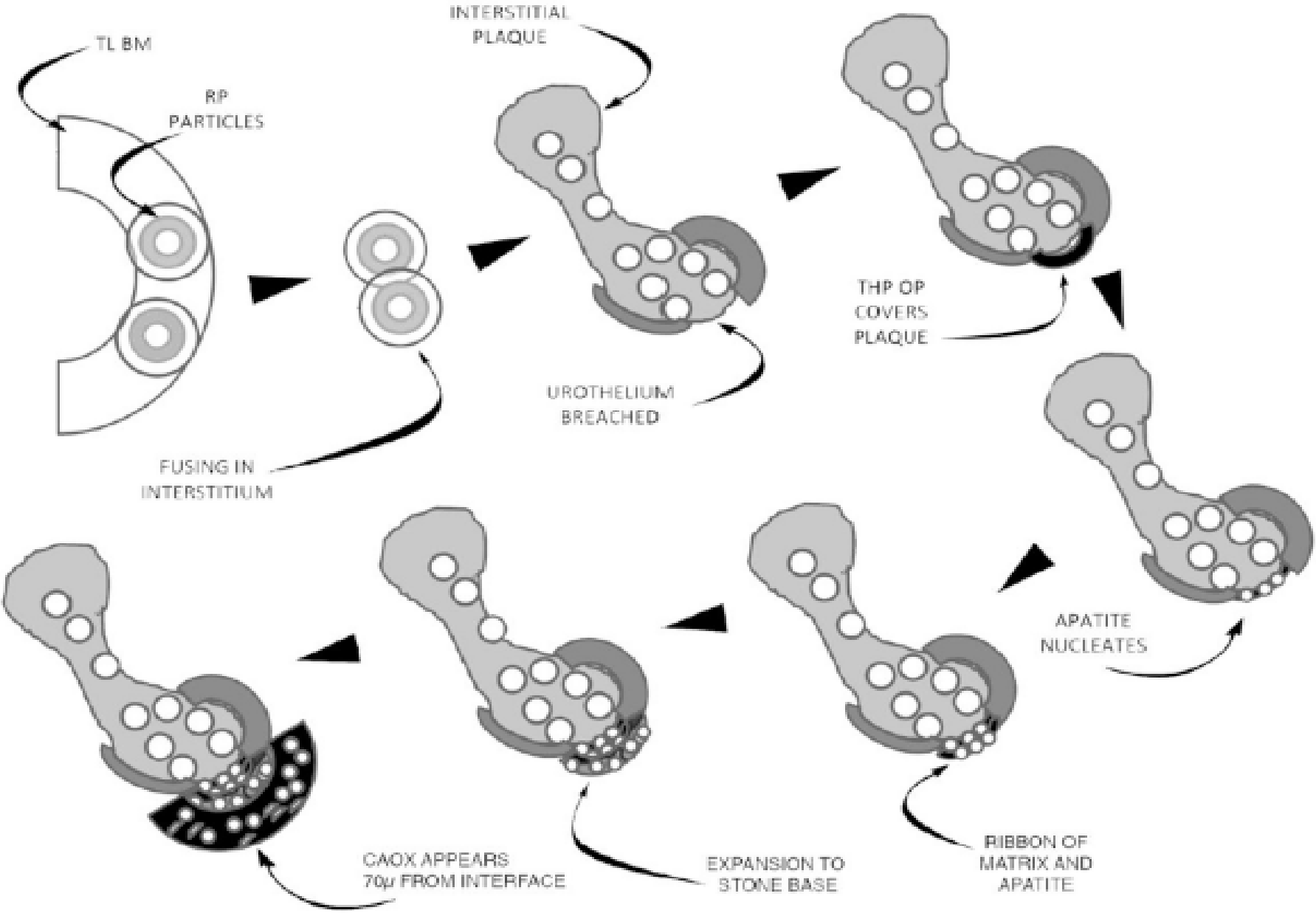


- a.Οπτικό μικροσκόπιο: οι αρχικοί πυρήνες των πλακών Randall δημιουργούνται στη βασική μεμβράνη του λεπτού κατιόντος και λεπτού ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle των παραμυελικών νεφρώνων, βαθιά στο μυελό στην κορυφή των νεφρικών θηλών.
- b-c. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: πρόκειται περί πολυάριθμων μικροσφαιριδίων μεγέθους 50nm, αποτελούμενα από συγκεντρικά εναλλασσόμενα στρώματα μητρικής ουσίας σε κολλαγόνο τύπου III της βασικής μεμβράνης. Συνυπάρχει οστεοποντίνη και 3η βαριά αλυσίδα του αναστολέα της inter alpha trypsin.
- d. Οι πλάκες εξαπλώνονται στο διάμεσο χώρο και φτάνουν μέχρι κάτω από το ουροθήλιο της νεφρικής θηλής.

A Evan. Urolithiasis. 2015 January ; 43(0 1): 19–32.

A Evan. Urolithiasis. 2015 January ; 43(0 1): 19–32.

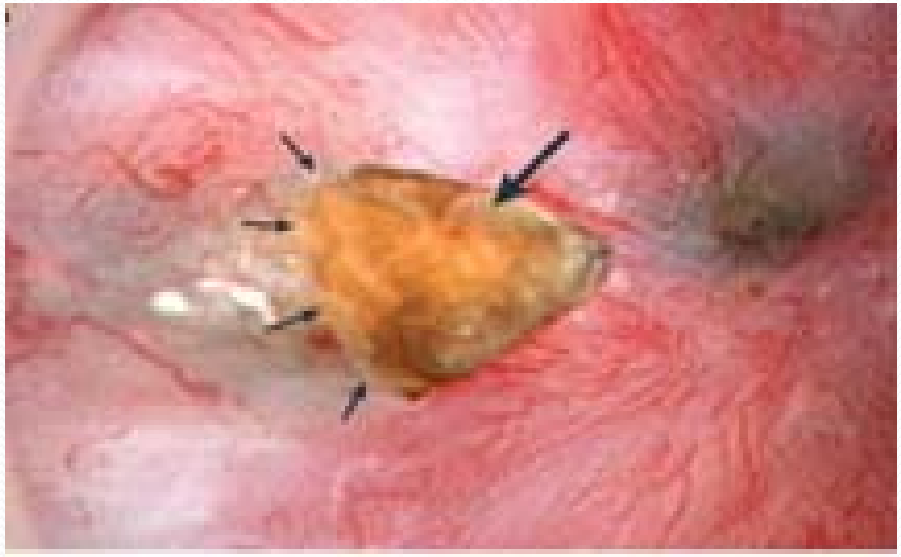
Σχηματισμός λίθου CAOx πάνω σε πλάκα Randall



Κρυσταλλικά βύσματα στους πόρους του Bellini (Bellini Duct plugging)

Πιθανός παθογενετικός μηχανισμός του σχηματισμού λίθων φωσφορικού ασβεστίου [μπρουσίτη ($CaHPO_4.2H_2O$) ή/και υδροξυαπατίτη ($Ca_5(PO_4)_3(OH)$)] ιδιοπαθώς ή σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I και λίθων οξαλικού ασβεστίου/υδροξυαπατίτη σε ασθενείς με ειλεοστομία, σ. βραχέος εντέρου, by pass για παχυσαρκία, σπογγώδη νεφρό, πρωτοπαθή υεροξαλουρία.

Νεφρική θηλή ασθενή με λίθους μπρουσίτη: κιτρινωπές εναποθέσεις κρυστάλλων (Bellini duct plug) που προβάλλουν στο άνοιγμα πόρου του Bellini, ο οποίος εμφανίζεται διατεταμένος.

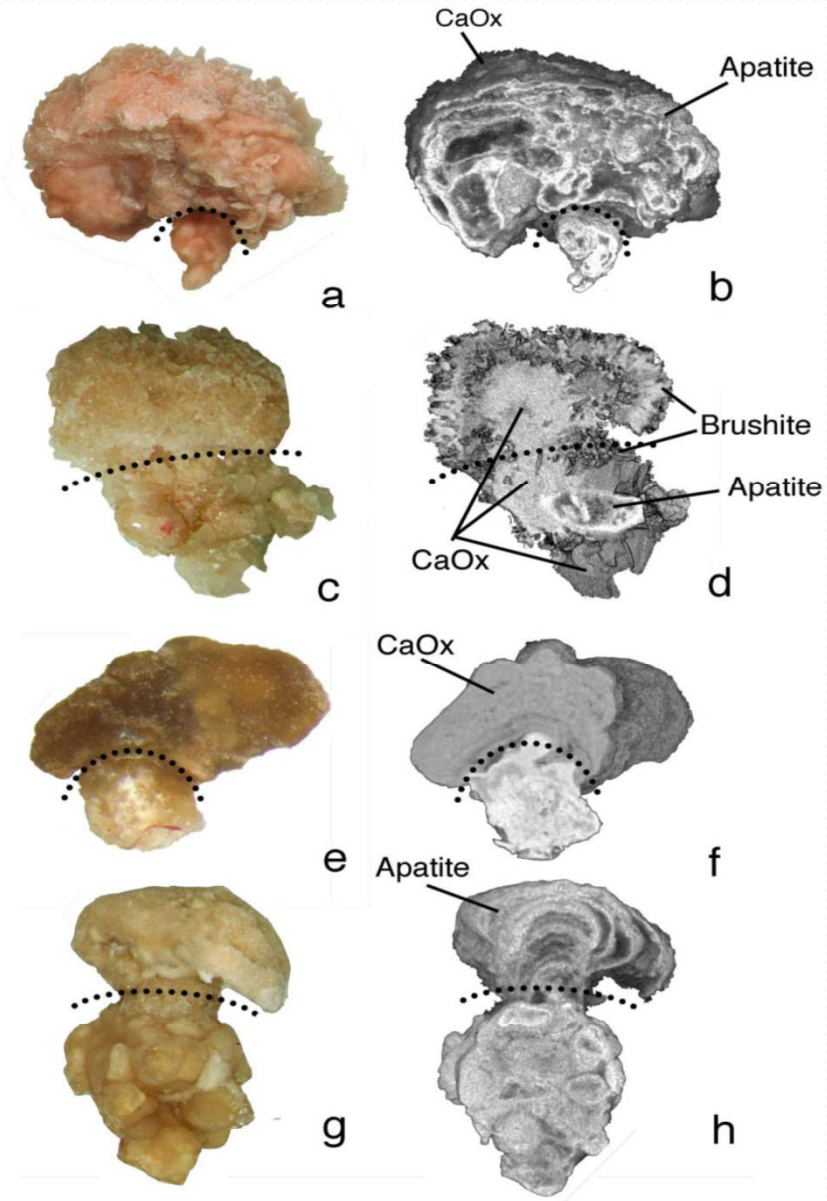


A Evan. Urolithiasis. 2015 January ; 43(0 1): 19–32.

High resolution micro-CT images of the BD plugs with overgrowths

- a-b: apatite stone former
- c-d: brushite stone former
- e-f: ασθενής με ειλεοστομία
- g-h: ασθενής με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

Η διακεκομένη γραμμή δείχνει την περιοχή διαχωρισμού του βύσματος από το λίθο που επικάθεται.



Bellini Duct plugging

- Τα κρυσταλλικά βύσματα προκαλούν καταστροφή του σωληναριακών κυττάρων, απογύμνωση και ρήξη του επιθηλίου και προσκόλληση των κρυστάλλων στη βασική μεμβράνη.

- Διαταραχή της αρχιτεκτονικής, διάβρωση των νεφρικών θηλών και διάμεση ίνωση της μυελώδους μοίρας, που μπορεί να επεκταθεί και στα έσω μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια (ανίχνευση hyaluronan-γλυκοζαμινογλυκάνη, δείκτης βλάβης του εξωκυττάριου ιστού).

Παθοφυσιολογία της νεφρολιθίασης

- ✓ Τα φυσιολογικά ούρα είναι μετασταθές υπέρκορο δ/μα.
- ✓ Έχουν σχεδόν όλη την ημέρα 4 φορές υψηλότερη συγκέντρωση οξαλικού ασβεστίου από το γινόμενο ισορροπίας του στο νερό.
- ✓ Έχουν πολλές ώρες της ημέρας συγκεντρώσεις ουρικών μεγαλύτερες από τη διαλυτότητά του.

Αλλά:

- ✓ Η καθίζηση των ασβεστούχων αλάτων συμβαίνει όταν η συγκέντρωση φτάσει 7-11 φορές τη συγκέντρωση ισορροπίας.
- ✓ Δεν πάσχουν από κλινικά σημαντική νεφρολιθίαση όλα τα υγιή άτομα.

Ευοδωτικοί και ανασταλτικοί παράγοντες στη δημιουργία λίθων

Ταχεία διέλευση των ούρων

Αναστολείς λιθιασικής διαδικασίας

Crystal ----------→ Clinical Stone

Χαμηλή ροή ούρων

Αυξημένη συγκέντρωση αλάτων (υπερασβεστιουρία, υπεροξαλουρία, φωσφατουρία), κυστινουρία

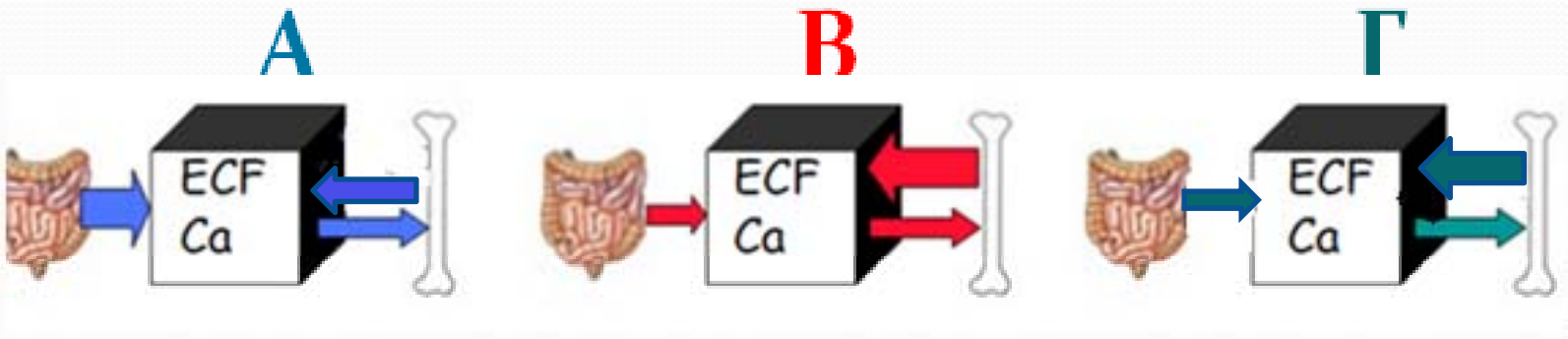
Υπερουρικοζουρία

pH ούρων

Λοιμώξεις-ανατομικές ανωμαλίες

Ταξινόμηση υπερασβεστιουρίας (>300mg/d Α, >200 Θ ή >4mg/kg)

Η πιο συχνή διαταραχή στους ασθενείς με νεφρολιθίαση.



Α. Διαταραχή απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο

Β. Υπερασβεστιουρία λόγω νεφρικής "διαρροής"

Γ. Λόγω οστικής αποδόμησης (πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, οστική νόσος κ.α.), <5% των λίθων

Αίτια υπερασβεστιουρίας

- “Ιδιοπαθής”
- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Κακοήθεια
- Σαρκοϊδωση
- Εξωγενής χορήγηση βιταμίνης D
- Ακινητοποίηση
- Σ. Cushing
- Υπερθυρεοειδισμός
- Νεφροσωληναριακή οξέωση
- N. Paget
- Σπογγώδης νεφρός

“Ιδιοπαθής” υπερασβεστιουρία: πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια

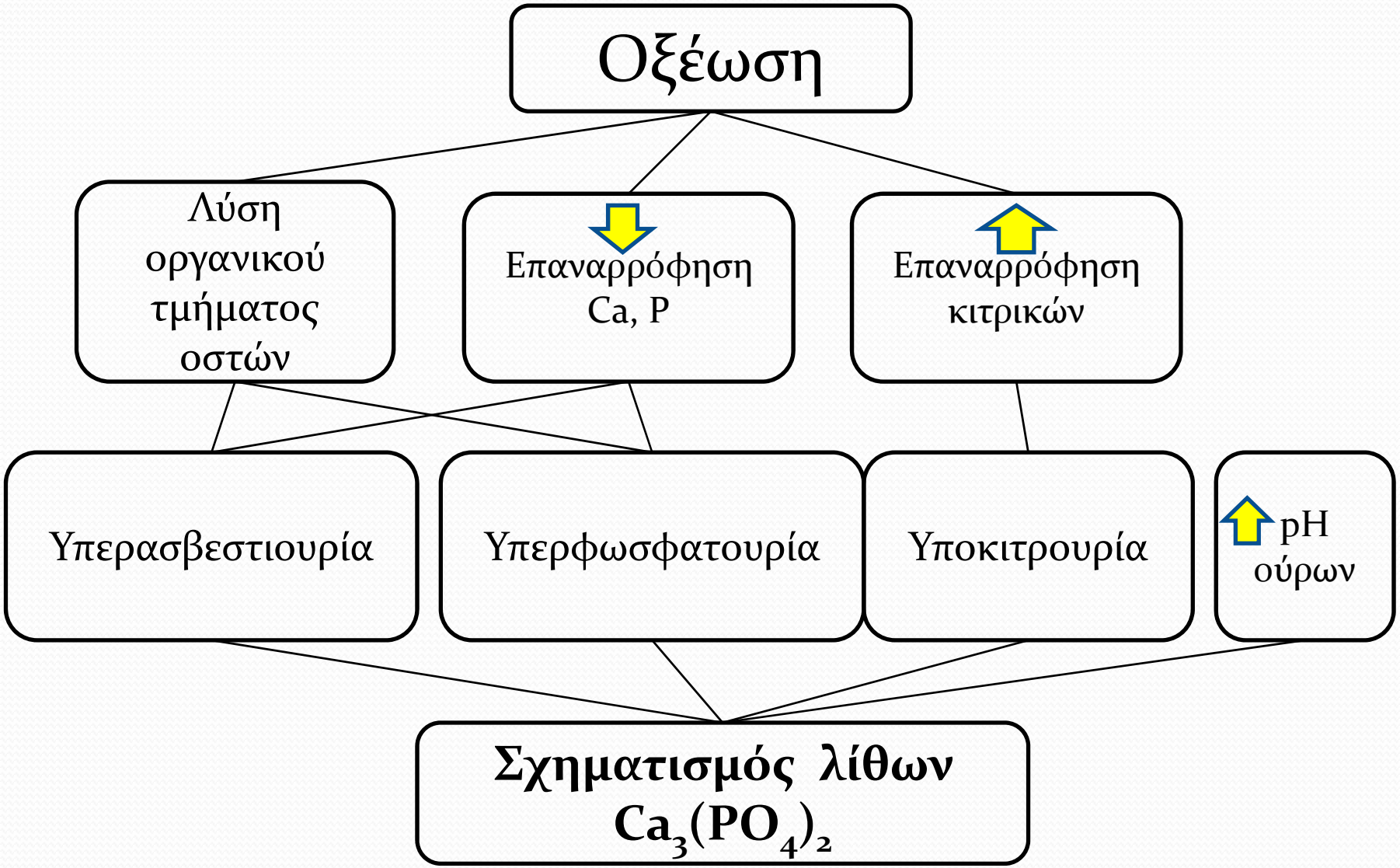
- 1,25(OH)2vitD-εξαρτώμενη αύξηση της διακυτταρικής απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο (apical calcium channel TRPV6).
- 1,25(OH)2vitD-ανεξάρτητη αύξηση της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο (αυξημένος αριθμός ή ευαισθησία των VDR).
- Μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου από το εγγύς και την αγγύλη του Henle, κυρίως μεταγευματική.
- Μειωμένη επαναρρόφηση του φωσφόρου→ αύξηση 1,25(OH)2vitD.
- Αυξημένη οστική αποδόμηση.
- Νάτριο, ζωική πρωτεΐνη αυξάνουν την υπερασβεστιουρία.

New Insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria
E. Worcester. Semin Nephrol. 2008 March ; 28(2): 120–132

Γενετικές δ/χές που προκαλούν υπερασβεστιουρία

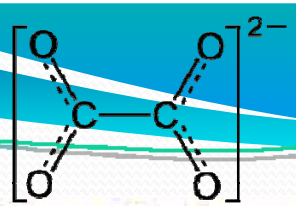
- Dent's disease (X-linked recessive nephrolithiasis, X-linked hypophosphatemic rickets, low molecular weight proteinuria)
- Lowe oculocerebrorenal syndrome
- Wilson's disease
- Tyrosinemia type 1
- Glycogen storage disease type 1a
- Bartter syndrome
- Renal tubular acidosis type I
- Liddle's syndrome

Μηχανισμός νεφρολιθίασης στη ΝΣΟ Ι

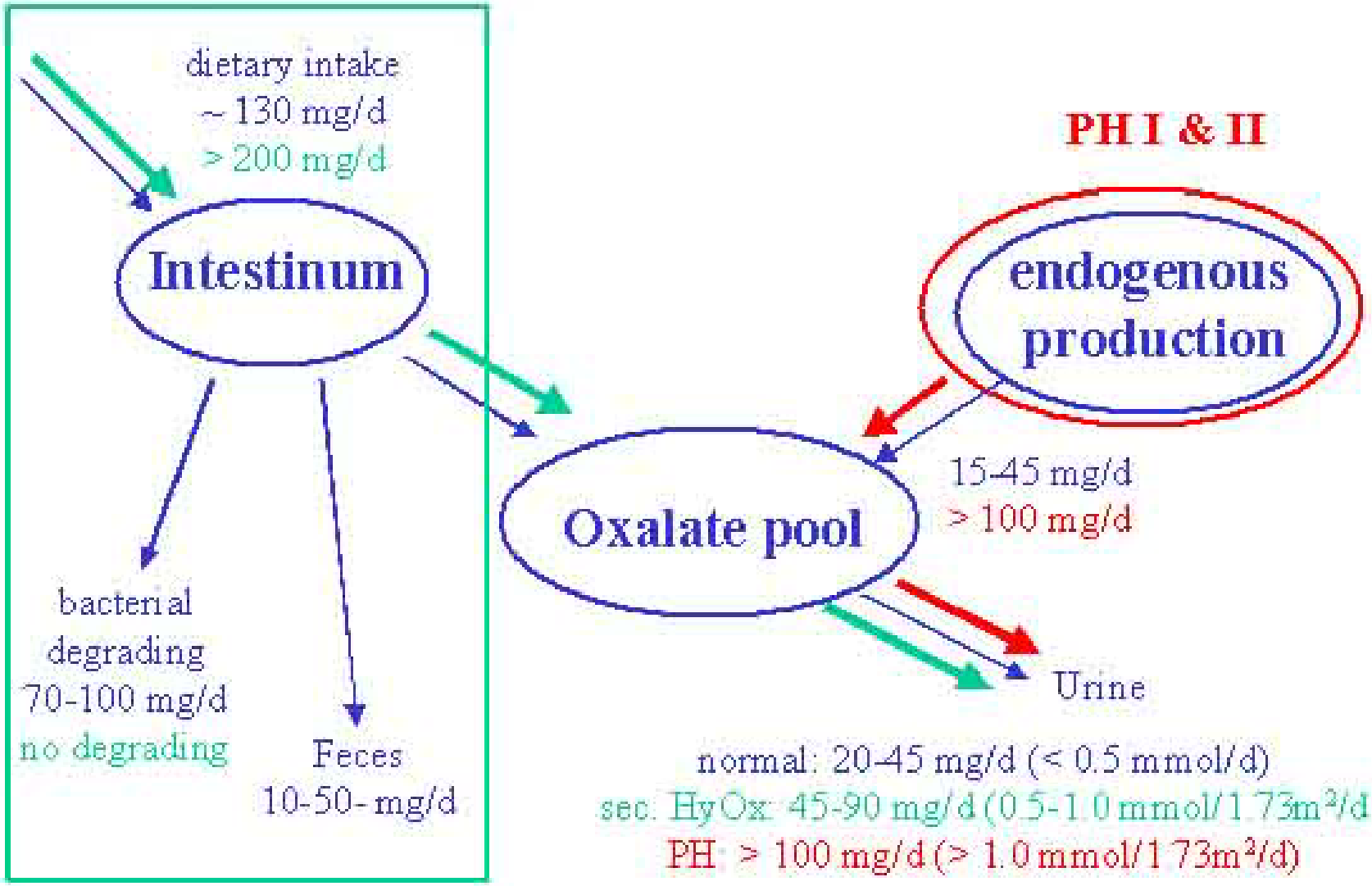


Λίθοι φωσφορικού ασβεστίου στη νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου Ι

Μεταβολισμός οξαλικών



Oxalate metabolism



Εντερική υπεροξαλουρία

- Νόσος Crohn
- Κοιλιοκάκη
- Παγκρεατική ανεπάρκεια
- Σ. βραχέος εντέρου- bypass λεπτού εντέρου

Μηχανισμοί:

✓ Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (λόγω δυσαπορρόφησης) δεσμεύουν το ασβέστιο.

✓ Η αυξημένη συγκέντρωση χολικών οξέων αυξάνει τη διαπερατότητα του εντέρου στα οξαλικά ιόντα.

✓ Οι λίθοι CaOx δεν σχηματίζονται σε πλάκες Randall, όπως στην ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία.

Υπερουρικοζουρία (>750mg/d Θ, >800mg/d Α) και λίθοι ασβεστίου

- Σε ασθενείς με λιθίαση ασβεστίου, το 15% έχουν μόνον υπερουρικοζουρία, το 14% έχουν υπερασβεστιουρία+ υπερουρικοζουρία.

Παθογένεια της λιθίασης ασβεστίου που σχετίζεται με υπερουρικοζουρία:

✓ Ετερογενής πυρηνοποίηση με ουρικό νάτριο (όχι ουρικό ανιόν).

✓ "salting out" φαινόμενο: μείωση στον ουδό του γινομένου πυρηνοποίησης (Ca x Ox).

✓ Λειτουργική αδρανοποίηση αναστολέων σχηματισμού λίθων??

Λίθοι ουρικού οξέος

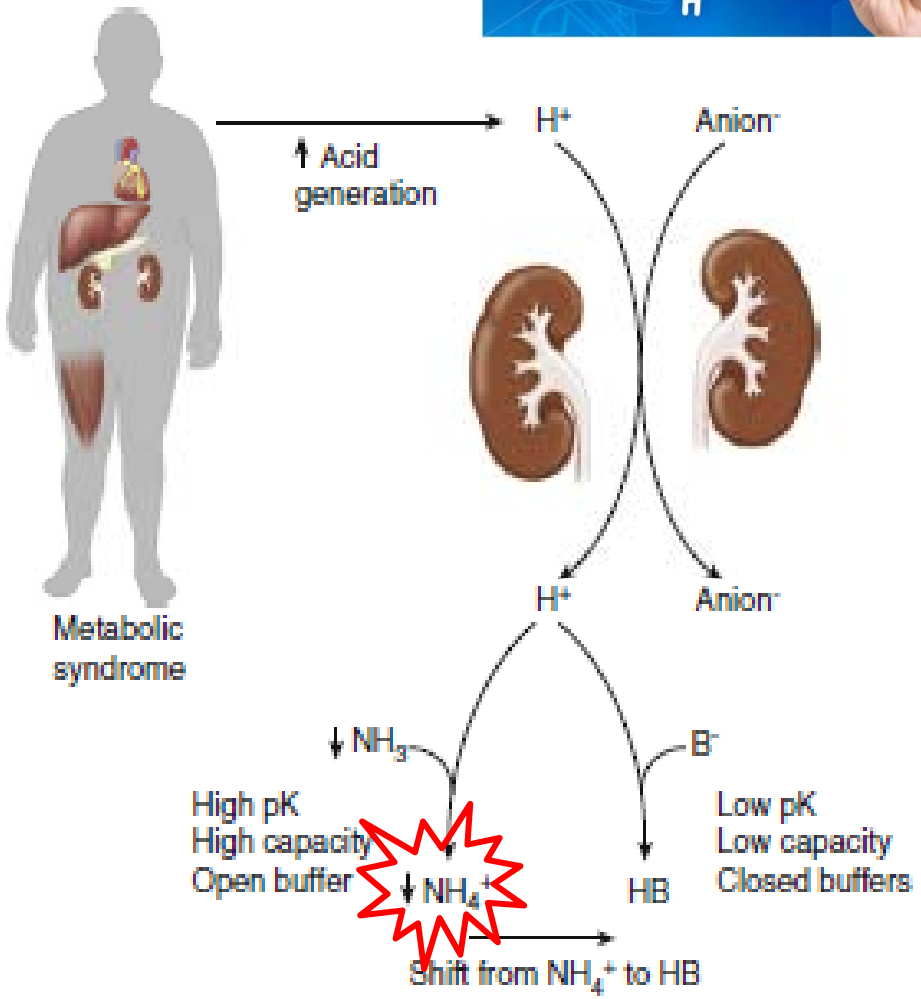
- Σχετίζονται με όξινο pH ούρων <5,5, *όχι με τα επίπεδα ουρικού στα ούρα*.

Uric acid <—> Urate- + H+

pKa 5,35

- Οι διάρροιες, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δίαιτα υψηλού λευκώματος οι συχνότερες αιτίες.

- Ένδειξη μεταβολικού σ.



pH των ούρων

- pH<5,5 ευνοεί τη δημιουργία λίθων ουρικού.

- ph>6,7 προάγει τα μονόξινα φωσφορικά (HPO_4), που σε συνδυασμό με ασβέστιο, μετατρέπονται στον ασταθή μπρουσίτη ($CaHPO_4.2H_2O$) και τελικά στον σταθερό υδροξυαπατίτη ($Ca_5(PO_4)_3(OH)$].

- Το αλκαλικό pH ευνοεί το σχηματισμό λίθων στρουβίτη.

Ανασταλτές σχηματισμού λίθων

Όταν ούρα προστεθούν σε δ/μα φωσφορικού ασβεστίου, αυξάνεται το ανώτερο όρια μετασταθερότητας του δ/τος (upper limit of metastability).

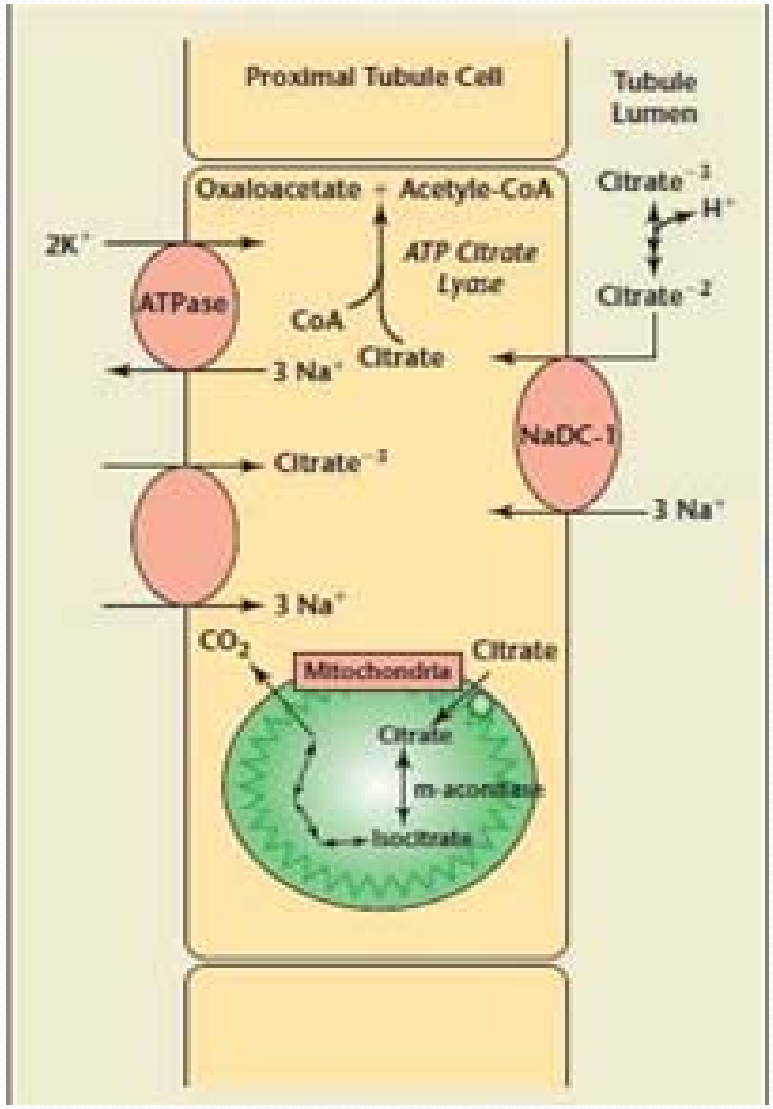
Πώς;

Λόγω της ύπαρξης φυσιολογικών αναστολέων σχηματισμού λίθων.

- Οργανικά ανιόντα (κιτρικά)
- Πολυδύναμα κατιόντα (μαγνήσιο)
- Ανόργανα ανιόντα (πυροφωσφορικά)
- Μακρομόρια [οστεοποντίνη, Tamm-Horsfall protein, μπικουνίνη (inter-a-inhibitor), γλυκοζαμινογλυκάνες, νεφροκαλσίνη].

Δεν υπάρχουν αναστολείς για τους λίθους ουρικού.

Ρόλος και κινητική κιτρικού στο εγγύς ΕΣ



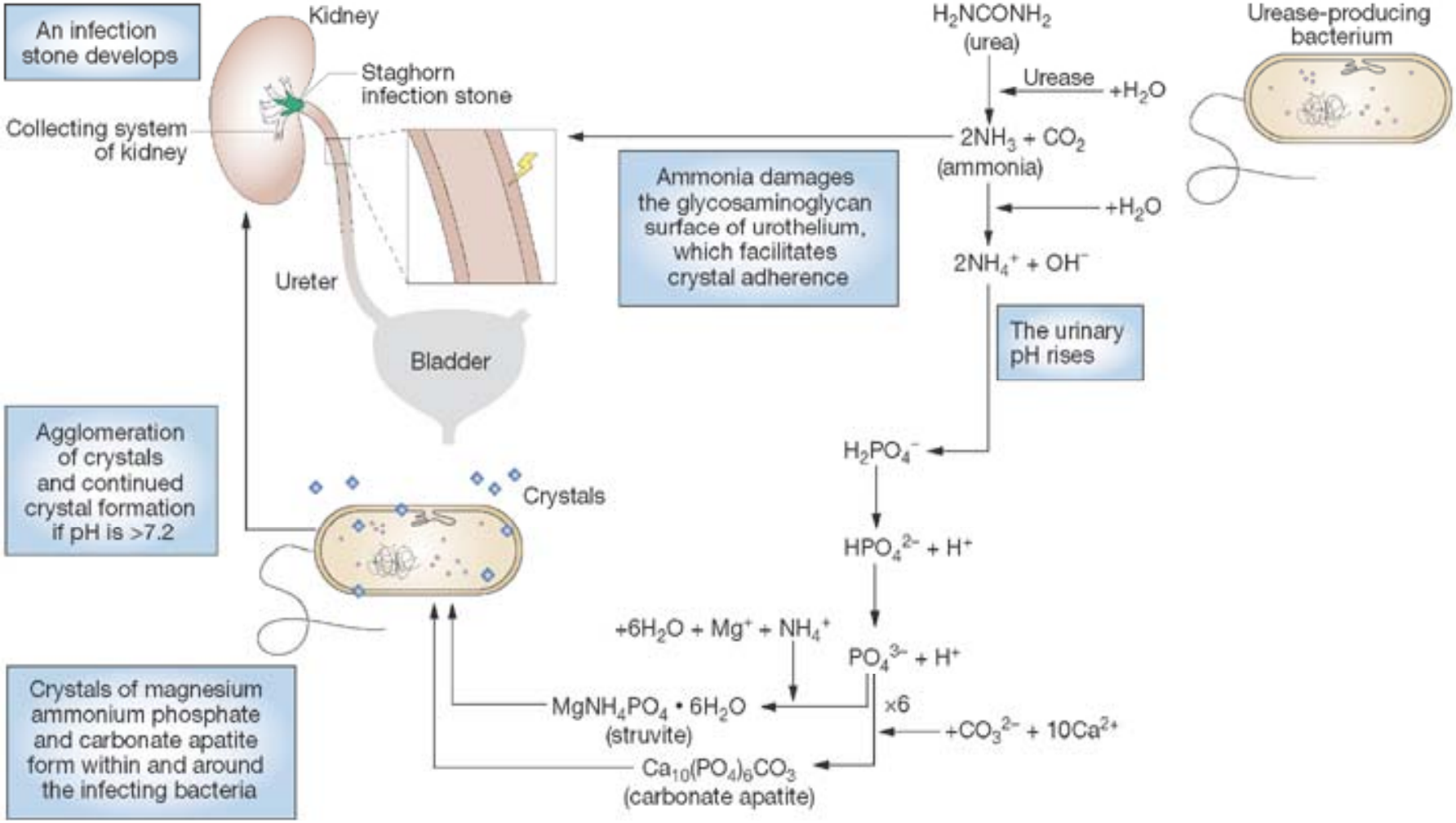
- Τα κιτρικά με τα ιόντα Ca^{2+} δημιουργούν στα ούρα ευδιάλυτα σύμπλοκα.
- Μειώνουν τη συγκέντρωση ελεύθερου Ca^{2+}.
- Εμποδίζουν την προσκόλληση άλλων κρυστάλλων Ca^{2+} στο επιθήλιο του σωληναρίου.

Αίτια υποκιτρικουρίας (<320mg/d)

✓ Η μεταβολική οξέωση η συχνότερη αιτία υποκιτρικουρίας λόγω αύξησης της επαναρρόφησης.

- Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου Ι
- Χρόνιο διαρροϊκό σ.
- Δίαιτα πλούσια σε ζωική πρωτεΐνη
- Έντονη φυσική άσκηση
- Δίαιτα υψηλού νατρίου
- Οξεία λοίμωξη ουροποιητικού
- Θειαζίδες ή ακεταζολαμίδη
- Μειωμένη εντερική απορρόφηση

Λίθοι στρουβίτη ($MgNH_4PO_4.6H2O$)



Thomas B and Tolley D (2008) *Nat Clin Pract Urol* doi:10.1038/ncpuro1254

Λίθοι κυστίνης

- Σχηματίζονται λόγω κληρονομικής δ/χής (αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο) του μεταφορέα των αμινοξέων στο εγγύς, με αποτέλεσμα αυξημένη αποβολή κυστίνης, ορνιθίνης, λυσίνης, αργινίνης.

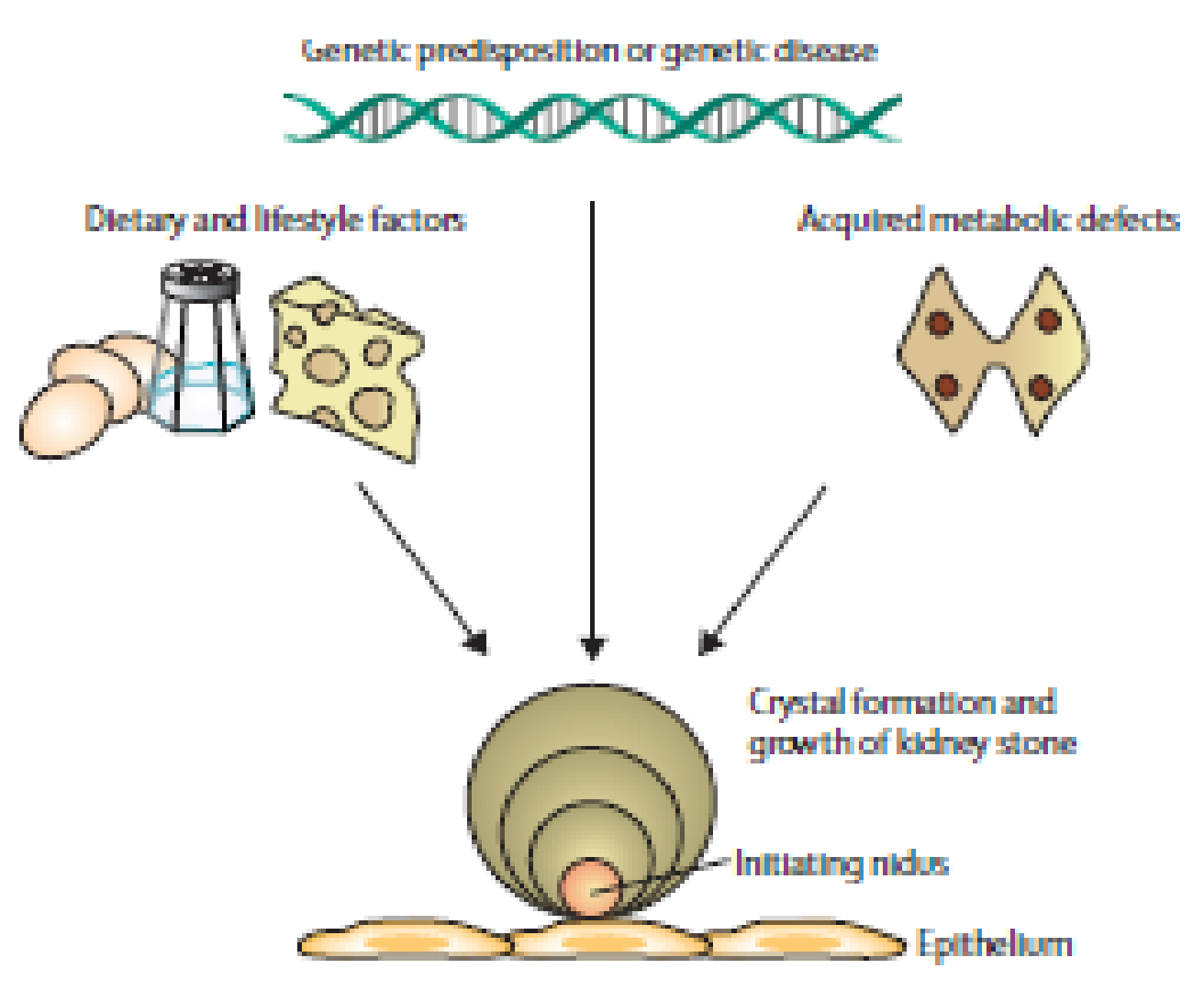
- Το πιο αδιάλυτο από αυτά είναι η κυστίνη (διαλυτή σε πυκνότητα 24-48mg/dl στα ούρα).

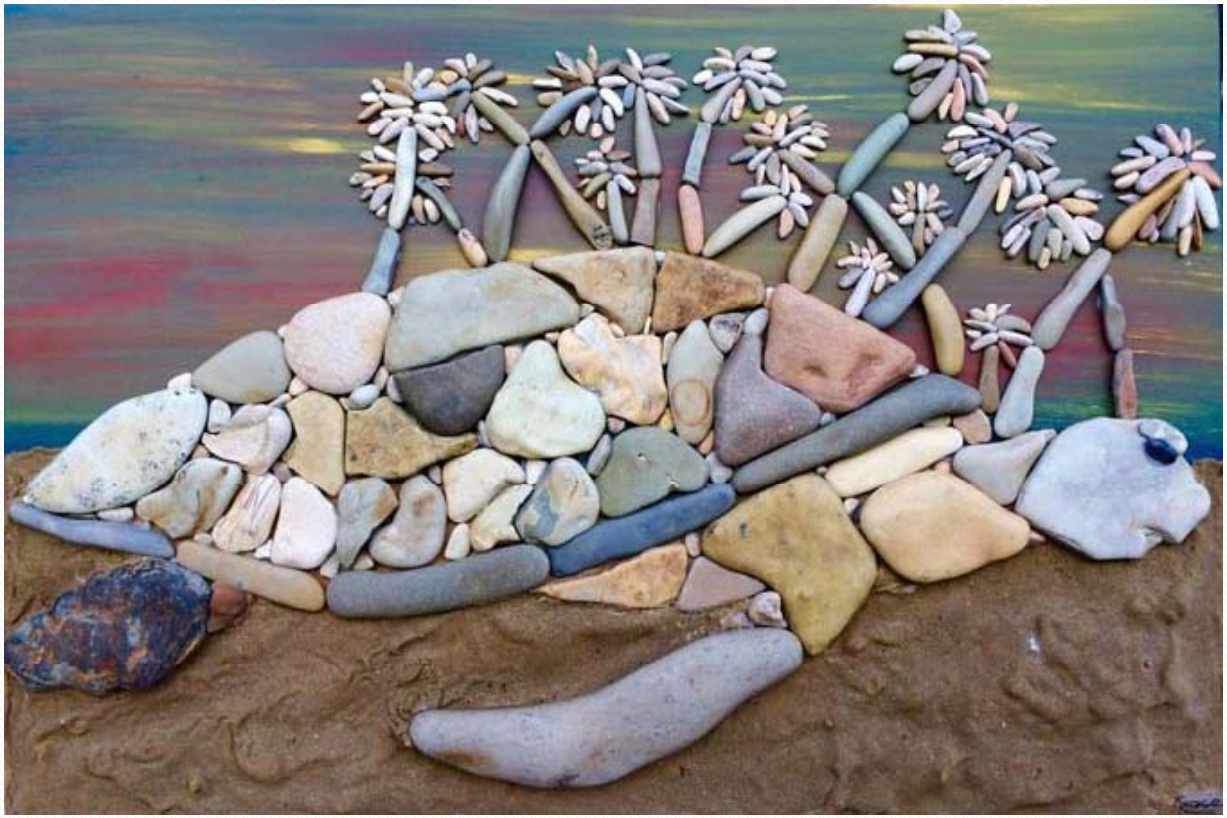
- Η διαλυτότητα της κυστίνης αυξάνει σε pH ούρων > 6,5.

Φάρμακα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νεφρολιθίασης

Φάρμακα	**Δράση**
Κορτικοστεροειδή	Υπερασβεστιουρία
Βιταμίνη C	Υπεροξαλουρία
Βιταμίνη D	Υπερασβεστιουρία
Συμπληρώματα ασβεστίου/αντιόξινα	Υπερασβεστιουρία
Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης	Υπερασβεστιουρία , υποκιτρικουρία, αλκαλικό pH
Αδιάλυτες ουσίες	Ινδιναβίρη, τριαμτερόνη

Συμπερασματικά…
Νεφρολιθίαση: μία πολύπλοκη πολυπαραγοντική οντότητα





Ευχαριστώ