

**Περίληψη**

Η απόφραξη της ουροποιητικής οδού είναι ένα απλό συμβάν το οποίο, όμως, ξεκινάει μία σύνθετη αλληλουχία αντιδράσεων σε κυτταρικό επίπεδο. Ένας ουρόλιθος διαμέτρου 3 mm έχει την ικανότητα να μεταβάλλει τη λειτουργία της αντλίας  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  στη βασική μεμβράνη ενός νεφρικού σωληναριακού κυττάρου ή να προκαλέσει μόνιμη νεφρική ίνωση. Η αύξηση της υδροστατικής πίεσης στον χώρο του Bowman μέσα σε λίγα λεπτά έχει ως επακόλουθο την εμφάνιση προσταγλανδίνης E2 (PGE2) και μονοξειδίου του αζώτου (NO) για να εξισορροπηθεί η πίεση. Καθώς υπερνικούνται αυτοί οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) και η σωληναριακή λειτουργία επιδεινώνονται. Επίσης, διαταράσσονται η επαναρρόφηση νατρίου, η οξινοποίηση και η κλίση συγκέντρωσης κατά μήκος του νεφρώνα. Ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργείται η ίνωση μετά από παρατεταμένη απόφραξη συμπεριλαμβάνει ισχαιμία, απόπτωση και συγκέντρωση λευκοκυττάρων. Η απελευθέρωση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων (TGF- $\beta$ , PAI-1, IL-2, IL-6) είναι διάχυτη. Ο κλασικός μηχανισμός της ίνωσης, δηλαδή η απώλεια της ομοιόστασης της εναπόθεσης/καταστροφής του κολλαγόνου στον εξωκυττάριο χώρο, συνεχίζει να θεωρείται σωστός, κάποια συστατικά του όμως εμφανίζουν διαφορετικό ρόλο σύμφωνα με νεότερα δεδομένα. Καθώς οι παλαιότερες οδοί ίνωσης γίνονται καλύτερα κατανοητές και ανακαλύπτονται νεότερες, η έρευνα για θεραπεία που στοχεύει στη ρύθμιση συνεχίζεται. Προς το παρόν, η άρση της απόφραξης παραμένει η μόνη αξιόπιστη θεραπεία για την αποφυγή μόνιμης νεφρικής βλάβης. Η χειρουργική αντιμετώπιση, από τη διαδερμική νεφροστομία έως τη λαπαροσκοπική

αποκατάσταση της στένωσης, συνεχίζει να βελτιώνεται με λιγότερο παρεμβατικές τεχνικές, οι οποίες έχουν και μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας. Ο περίπλοκος μηχανισμός της αποφρακτικής ουροπάθειας δεν αφορά μόνο την αλλαγή στην υδροστατική πίεση. Πρέπει να συνεχίσουμε την έρευνα για αποκωδικοποίηση και καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο που προκαλεί η αποφρακτική ουροπάθεια έτσι ώστε να μειώσουμε τις μακροχρόνιες επιπλοκές, που μπορεί να προκαλέσει ένας ουρόλιθος, που το μέγεθος του δεν ξεπερνά τα 3 mm.

**Λέξεις - Κλειδιά**

Απόφραξη, ουροπάθεια, νεφρώνας, ίνωση, κυτταροκίνες, TGF- $\beta$ , PAI-1, χειρουργική επέμβαση

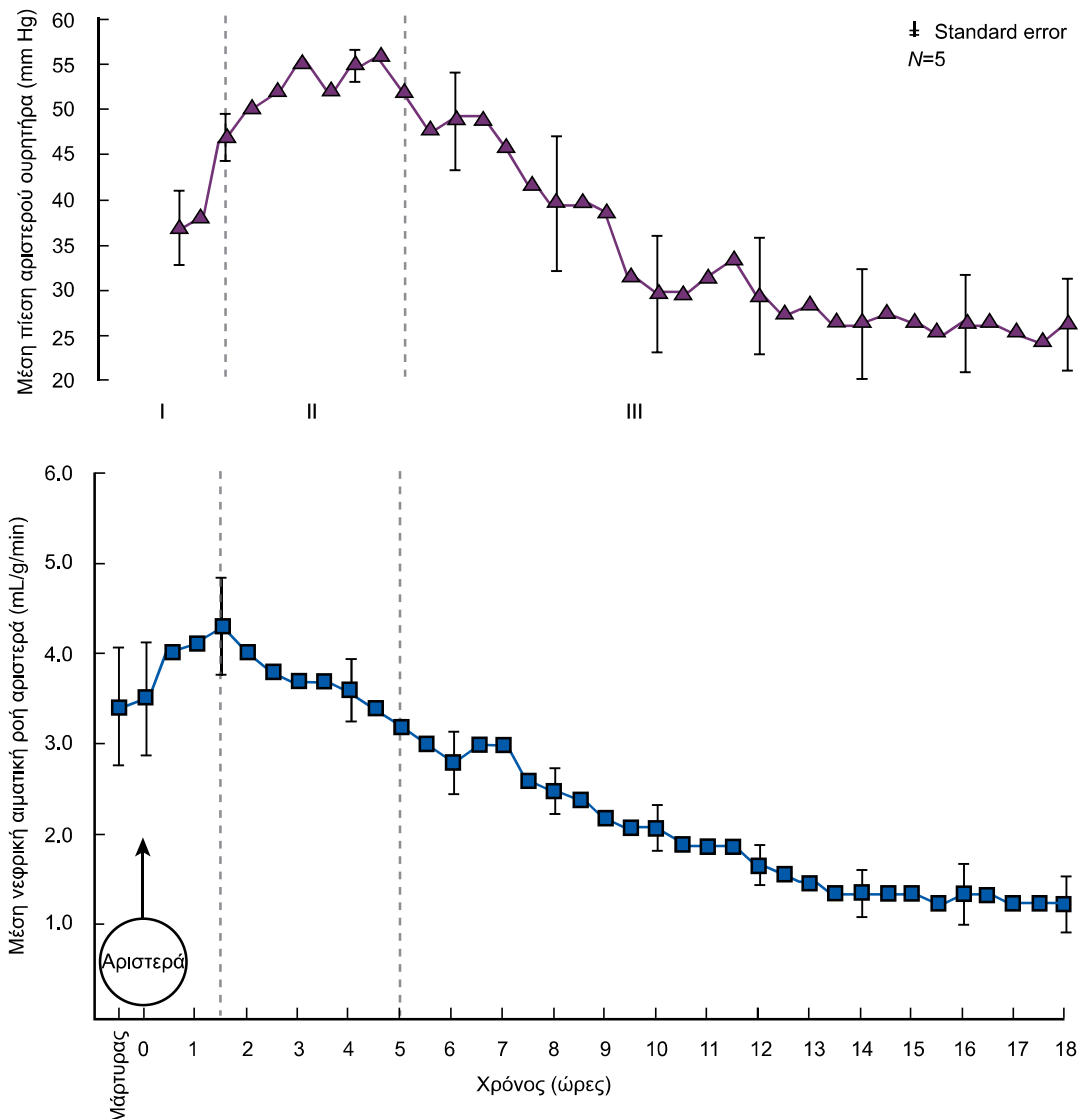
Η απόφραξη της ουροποιητικής οδού μπορεί να συμβεί οπουδήποτε μεταξύ του αθροιστικού σωληναρίου και του στομίου του ουρητήρα. Μικροκρύσταλλοι στο αθροιστικό σωληνάριο, ουρόλιθοι, νεοπλάσματα και στενώσεις κατά μήκος του αυλού είναι αιτίες που εμποδίζουν τη φυσιολογική ροή των ούρων. Ανεξαρτήτως αιτίας της απόφραξης, το τελικό αποτέλεσμα είναι το ίδιο: αύξηση της υδροστατικής πίεσης στο αθροιστικό σωληνάριο, η οποία μεταφέρεται στο χώρο του Bowman. Αυτή μειώνει το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και ξεκινάει μία αλληλουχία, η οποία εάν δεν αντιστραφεί, θα οδηγήσει σε δημιουργία ουλής και απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Το μέγεθος της νεφρικής βλάβης και καταστροφής των δομών του αποχετευτικού συστήματος ποικίλει ανάλογα με τη διάρκεια και το μέγεθος της απόφραξης. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας καθορίζεται από δύο συνιστώσες: απώλεια GFR και απώλεια σωληναριακής λειτουργίας. Παρ' όλο που και τα δύο είναι σημαντικά, κυρίαρχο ρόλο

παίζει ο GFR. Ακόμα και σε μη αποφραγμένο νεφρό, η σωληναριακή λειτουργία καταρρέει όταν η σωληναριακή διήθηση διαταράσσεται, αφού το σωληναριακό υπερδιήθημα παρέχει τα απαραίτητα συστατικά της σωληναριακής λειτουργίας. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης απόφραξης στο νεφρό, τόσο η πειραματική όσο και η σωληναριακή λειτουργία διαταράσσονται.

### Ετερόπλευρη Απόφραξη Ουρητήρων

Η ετερόπλευρη και η αμφοτερόπλευρη απόφραξη του ουρητήρα συζητούνται ξεχωριστά λόγω της διαφορετικής επίδρασης που έχουν στη

φυσιολογία του νεφρού. Στις πρώτες ώρες μετά την απόφραξη, αλλαγές συμβαίνουν στην αιμάτωση του σπειράματος και την ενδοουρητηρική πίεση. Σε ετερόπλευρη απόφραξη του ουρητήρα, παρατηρείται τριφασική διαταραχή του ρυθμού αιμάτωσης και των πιέσεων στον ουρητήρα. Μόνο δύο φάσεις παρατηρούνται στην αμφοτερόπλευρη απόφραξη. Στην ετερόπλευρη (Βλ. **Εικόνα 44.1**) υπάρχει μία αρχική αύξηση της ενδοσωληναριακής υδροστατικής πίεσης. Ο GFR διατηρείται από την ταυτόχρονη αύξηση της πίεσης στα ενδοπειραματικά τριχοειδή που προκαλείται από τη διαστολή του απαγωγού αρτηριδίου.



**ΕΙΚΟΝΑ 44.1** Η νεφρική αντιρρόπηση σε ουρητηρική απόφραξη. Η τριφασική σχέση της ενδοσωληναριακής πίεσης του αριστερού ουρητήρα μετά από απόφραξη σύστοιχα (Από Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion: implications for changing sites of increased renal resistance. *Invest Urol.* 1975;13:246–251.)

Η προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO) θεωρούνται οι αρχικοί διαμεσολαβητές. Κλινικές έρευνες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς των PGE2 και του NO έδειξαν αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης και του GFR. Ο ακριβής μηχανισμός που προκαλεί την παραγωγή PGE2 και NO είναι λιγότερο κατανοητός, αλλά πιθανολογείται ότι είναι αποτέλεσμα της μειωμένης παρουσίας  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  στην πυκνή κηλίδα. Οι μεταβολές του GFR και της ενδοσωληνιακής πίεσης καθορίζουν την πρώτη φάση.

Η δεύτερη φάση της ετερόπλευρης απόφραξης ξεκινάει με τη μείωση της ροής του αίματος στο σπείραμα. Μεταξύ 12 και 24 ωρών από την αρχική απόφραξη η αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριδίου μεταπίπτει σε αγγειοσυσπασση. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης συμβαίνει στην αρχική φάση και γίνεται η κυρίαρχη διεργασία που επηρεάζει τον GFR. Τότε η αγγειοσυσπασση του προσαγωγού και η μερική αγγειοσυσπασση του απαγωγού αρτηριδίου υπενικούν την αγγειοδιαστολή που διαμεσολαβείται από τη δράση της PGE2 και του NO. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) αναστέλλει την αγγειοσυστολή και τη μείωση του GFR. Κατά τη διάρκεια της ετερόπλευρης απόφραξης, η θρομβοξανίνη A2 και η ενδοθηλίνη μειώνουν τη ροή του αίματος στο σπείραμα. Η δεύτερη φάση της ετερόπλευρης απόφραξης καθορίζεται από μία επίμονη αύξηση της υδροστατικής πίεσης από τον αποφραγμένο αυλό ακόμα και μετά τη μείωση του GFR.

Η τρίτη και τελευταία φάση της ετερόπλευρης απόφραξης καθορίζεται από μείωση της υδροστατικής ενδοαυλικής πίεσης και της νεφρικής αιμάτωσης. Η τριχοειδική αιματική ροή στο σπείραμα και η ενδοαυλική πίεση παραμένουν κάτω από τα αρχικά επίπεδα μέχρι να αρθεί η απόφραξη. Κατά την διάρκεια αυτής της τελευταίας φάσης συμβαίνει το μεγαλύτερο ποσοστό μόνιμης βλάβης στο νεφρό. Η επιστροφή στα επίπεδα προηγούμενης νεφρικής λειτουργίας εξαρτάται από τη συνολική διάρκεια και σοβαρότητα της αρχικής απόφραξης. Μία μερική απόφραξη μπορεί να παραμένει για 14 και παραπάνω ημέρες και να έχουμε πλήρη ανάκτηση της λειτουργικότητας. Μία πλήρης απόφραξη θα αφήσει μόνιμη ίνωση σε διάρκεια μιας εβδομάδας.

### Ετερόπλευρη Απόφραξη Ουρητήρων

Η βασική διαφορά μεταξύ ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης απόφραξης είναι η εμμένουσα αγγειοσυσπασση του απαγωγού αρτηριδίου, που διατηρεί τον GFR. Η ενδοσωληνιακή πίεση παραμένει αυξημένη για παραπάνω από 24 ώρες στην ετερόπλευρη απόφραξη, ενώ ξεκινά να μειώνεται από τις 6 ώρες στην αμφοτερόπλευρη. Είναι πιθανό επιπλέον αγγειοδραστικές ουσίες να συσσωρεύονται ή να παράγονται στην ετερόπλευρη απόφραξη αλλά όχι στην αμφοτερόπλευρη, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της διαστολής του απαγωγού και συστολής του προσαγωγού αρτηριδίου. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (ANP) παράγεται όταν αυξάνεται ο ενδαγγειακός όγκος και απαιτείται αύξηση της διούρησης. Αγγειοδιαστολείς, όπως είναι η PGE2 και το NO, είναι πιθανόν παρόντες επειδή η αναστολή της παραγωγής τους επιτείνει την ήδη επηρεασμένη αύξηση του GFR που παρατηρείται στην αμφοτερόπλευρη απόφραξη. Αυτό υποδηλώνει ότι παρ' όλο που η παραγωγή ANP προκαλεί διάταση του απαγωγού αρτηριδίου, οι PGE2 και NO ενισχύουν τη διαδικασία.

### Σωληνιακή Δυσλειτουργία

Η απώλεια της σωληνιακής λειτουργίας στην απόφραξη συμβαίνει κυρίως από την πτώση του GFR παρά από την άμεση βλάβη που προκαλεί στα σωληνιακά κύτταρα η υδροστατική πίεση. Η ομοιοστασία του νατρίου και του καλίου, η ρύθμιση του ύδατος και η οξινοποίηση των ούρων μεταβάλλεται. Η πτώση του GFR είναι το έναυσμα για μία σειρά αντισταθμιστικών αλλά δυσπροσαρμοστικών μηχανισμών που διαμεσολαβούνται από τις αγγειοδραστικές ουσίες, τις κυτταροκίνες και την ισχαιμία. Αυτά τα δυσπροσαρμοστικά γεγονότα αλλάζουν το ποσό του διηθήματος, τη σύνθεσή του, τη σωληνιακή μεταφορά και τη σωληνιακή ροή αίματος (Πίνακας 44.1).

### Επαναρρόφηση Νατρίου

Η νεφρική απόφραξη διαταράσσει την επαναρρόφηση νατρίου στο νεφρώνα. Ο σωληνιακός ανταλλάκτης  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE3), ο σωληνιακός συμμεταφορέας  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC2) και η βασικοπλάγια αντλία  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{-ATPase}$  μειώνονται στους αποφραγμένους νεφρούς. Οι μελέτες που αφορούσαν στην κυτταρική αναστολή των διαφορετικών τμημάτων του νεφρώνα υποστηρίζουν

**ΠΙΝΑΚΑΣ 44.1 Επιπλοκές της Απόφραξης του Ουροποιητικού Συστήματος****1. Νατριούρηση**

Μείωση λειτουργικότητας NHE3, NKCC2,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ΑΤΡαση

**2. Διαταραχή της συγκέντρωσης των ούρων**

Διαταραχή του ωσμωτικού χάσματος  
Επηρεασμένη επαναρρόφηση της ουρίας  
Απώλεια των υποδοχέων ακουαπορίνης  
(νεφρογενής άποιος διαβήτης)

**3. Μεταβολική οξέωση****4. Βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος/ίνωση**

Αυξημένη ανισορροπία εξωκυττάρου σκελετού  
MP/TIMP  
Αυξημένη δραστηριότητα ινοβλαστών/μυοβλαστών  
Μεταβολές αυξητικών παραγόντων/κυτταροκινών/  
πρωτεϊνών: TGF-β, SMADs, PAI-1

**5. Απόπτωση**

Εξωγενές μονοπάτι: TNF-α, TRADD  
Ενδογενές μονοπάτι: Οξειδωτικό στρές, λύση των  
μιτοχονδρίων

MP: μεταλλοπρωτεϊνάσες, NHE3: ανταλάκτης  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , NKCC2: συμμεταφορέας  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , TIMP: ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνάσων, TRADD: τύπου 1 υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων- σχετιζόμενη περιοχή θανάτου, TGF-β: μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας, PAI-1: αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1.

αυτό το συμπέρασμα. Στο εγγύς σωληνάριο παρατηρείται μείωση της δραστηριότητας του NHE3. Στο φλοιικό τμήμα του αθροιστικού συστήματος καταστέλλεται η έκφραση του NHE3 και η κατανάλωση ενέργειας μειώνεται. Στην αγκύλη του Henle μειωμένη λειτουργία του συμμεταφορέα NKCC2 παρατηρήθηκε στα κύτταρα που μελετήθηκαν στο παχύ ανιόν σκέλος. Η επαναρρόφηση νατρίου απαιτεί επίσης σωληναριακή μεταφορά στο κύτταρο. Αυτή η διεργασία επηρεάζεται από τη φουροσεμίδη που υποστηρίζει την αναστολή του μεταφορέα NKCC2. Πολλοί από αυτούς τους μεταφορείς είναι ενεργοεξαρτώμενοι και απαιτούν ATP. Παρ' όλο που η μείωση του διαθέσιμου ATP ίσως προκαλεί ισχαιμία, η μείωση του αριθμού των υποδοχέων και των ενζύμων μάλλον είναι το βήμα που αναστέλλει τη μεταφορά νατρίου. Το πραγματικό έναυσμα για την απώλεια υποδοχέων και της ενζυμικής δραστηριότητας σε αυτή την περιοχή αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας. Πιθανά σήματα συμπεριλαμβάνουν τη μείωση των ουσιών του διπθήματος, ουσίες που προκαλούν νατριούρηση και την άμεση δράση της

υδροστατικής πίεσης. Η μείωση του GFR μειώνει το ποσοστό του νατρίου που φτάνει στην αγκύλη του Henle, το οποίο από μόνο του μπορεί να προκαλέσει μείωση του υποδοχέα και των πρωτεϊνών - μεταφορέων. Επιπλέον, η ελάττωση του σωληναριακού νατρίου επηρεάζει την ηλεκτροχημική κλίση, ενώ ο αποκλεισμός της μετακίνησης του νατρίου μέσα στα κύτταρα του αποφραγμένου παχέος ανιόντος σκέλους του σωληναρίου που βρίσκεται στον μυελό προκαλεί απώλεια της ευαίσθητης στην ουαμπαϊνν ΑΤΡάσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η μειωμένη παρουσίαση νατρίου στα κύτταρα να ρυθμίζει αρνητικά την  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡαση στο επίπεδο της μετάφρασης και μετά.

Τα επίπεδα του PGE2 αλλάζουν ως αποτέλεσμα της απόφραξης και τελικά ξεκινάει να επηρεάζει την επαναρρόφηση του νατρίου. Ο PGE2 απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της απόφραξης από αυξημένη παραγωγή COX-2. Η αναστολή της COX-2 μειώνει την ενεργότητα του NKCC2 και της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡασης, υποδηλώνοντας τη δράση του PGE2 στην επηρεασμένη επαναρρόφηση του νατρίου.

Η επαναρρόφηση του νατρίου στην αμφοτερόπλευρη απόφραξη διαφέρει από την ετερόπλευρη λόγω της παρουσίας αυξημένου ενδαγγειακού όγκου. Η προσθήκη του ANP και η απώλεια της αλδοστερόνης μειώνουν την επαναρρόφηση του νατρίου. Στην αμφοτερόπλευρη απόφραξη το μεγαλύτερο ποσοστό της απώλειας ρύθμισης της επαναρρόφησης του νατρίου οφείλεται στην παρουσία ANP, που μπλοκάρει την απελευθέρωση της ρενίνης και μειώνει τελικά την παραγωγή αγγιοτενσίνης II. Το ANP, επίσης, μειώνει άμεσα την επαναρρόφηση του νατρίου στο αθροιστικό σωληνάριο και μπλοκάρει τη δράση της αγγιοτενσίνης II στην επαναρρόφηση του νατρίου με τελικό αποτέλεσμα τη διούρηση και τη νατριούρηση.

**Συγκέντρωση των Ούρων**

Η απόφραξη διαταράσσει τη φυσιολογική συγκέντρωση των ούρων. Με τη μείωση του GFR λιγότερο νάτριο είναι διαθέσιμο για την παραγωγή ωσμωτικής κλίσης στο διάμεσο χώρο του μυελού. Όπως και με τις διαταραχές στην επαναρρόφησης του νατρίου υπάρχει απώλεια πρωτεϊνών του σωληναρίου και της μεμβράνης (NKCC2 και  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡαση). Αυτή αποτρέπει τη μεταφορά νατρίου από το σωληναριακό αυλό στο διάμεσο χώρο του μυελού που είναι βασικό για τη δημιουργία

ανάρροπης ροής που προκαλεί την κλίση για την επαναρρόφηση νερού. Χωρίς την ικανότητα να επαναρροφάται το νάτριο στο ανιόν σκέλος και να αραιώνεται το διήθημα καθώς εισέρχεται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, οι διαλυμένες ουσίες που απαιτούνται για να διατηρηθεί η κλίση αποβάλλονται. Στο αθροιστικό σωληνάριο του αποφραγμένου νεφρού η δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) στην αύξηση της διαπερατότητας στο νερό διαταράσσεται επειδή μειώνεται η ακουαπορίνη (AQP) στην αυλική σωληναριακή μεμβράνη. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτό είναι αποτέλεσμα ελαττώματος στη δράση του cAMP. Η μειωμένη μεταγραφή AQP-2 mRNA και η μείωση στη φωσφορυλίωση που είναι απαραίτητη για να συμπεριληφθούν κυστίδια με AQP-2 μέσα στη μεμβράνη του σωληναρίου εξηγούν αυτό το αποτέλεσμα. Τέλος, σημειώνεται μείωση AQP-3 and AQP-4 στη βασικοπλάγια μεμβράνη. Αφού καταργηθεί η απόφραξη, η συνολική δυνατότητα συγκέντρωσης των ούρων επανέρχεται παράλληλα με την επιστροφή των δίαυλων AQP-2 στην αυλική μεμβράνη του σωληναρίου.

Η ανακύκλωση της ουρίας είναι μία ακόμη διεργασία που χρησιμοποιείται από το νεφρό να για να αυξήσει την κλίση συγκέντρωσης των ούρων. Η ουρία μέσα στο διήθημα εξέρχεται παθητικά στο αθροιστικό σωληνάριο και εισέρχεται στο διάμεσο χώρο. Τα ευθέα αγγεία και το λεπτό τμήμα της αγκύλης του Henle την επανααρροφούν. Η μέγιστη κλίση συγκέντρωσης στο διάμεσο χώρο του μυελού επιτυγχάνεται με την ανακύκλωση της ουρίας. Η διαβατότητα της ουρίας στο αθροιστικό σωληνάριο ρυθμίζεται από τους μεταφορείς της UT-A1 και UT-A3. Η ADH επιτείνει τη διαπερατότητα στην ουρία επιτρέποντας τη ροή στο διάμεσο χώρο. Η επαναρρόφηση της ουρίας από τα ευθέα αγγεία ενεργοποιείται από τη δράση της ADH στους υποδοχείς UT-B. Στον αποφραγμένο νεφρό μειώνεται η έκφραση των μεταφορέων ουρίας UT-A1, UT-A3 και UT-B. Οι διαταραχές των μεταφορέων της ουρίας μειώνουν τη μέγιστη συγκεντρωτική ικανότητα στην κλίση συγκέντρωσης διαταράσσοντας την ανακύκλωση της ουρίας και επιτρέποντας την αποβολή της.

### Κάλιο

Η ρύθμιση του καλίου στο νεφρό δεν επηρεάζεται άμεσα από την απόφραξη. Η αρχική διαταραχή στην ομοιοστασία του καλίου μπορεί να

εξηγηθεί από τη διαταραχή στη ρύθμιση του νατρίου, των  $H^+$  και στο μειωμένο GFR. Με την απόφραξη υπάρχει μείωση τόσο στην επαναρρόφηση του νατρίου (με τη μείωση των διαύλων νατρίου) όσο στην παρουσία του στο άπω σωληνάριο (μειωμένο GFR). Στη φάση της μειωμένης ροής κατά τη διάρκεια της απόφραξης, υψηλές συγκεντρώσεις καλίου ούρων στο αθροιστικό σωληνάριο αμβλύνουν την κλίση συγκέντρωσης μεταξύ του αυλού και των σωληναριακών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη κινητικότητα του καλίου στον αυλό, διαταραχή της αποβολής του και τελικά την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Επιπλέον, ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός μπορεί να εμφανιστεί όταν η απόφραξη προκαλεί βλάβη στα άπω σωληνάκια και αμβλύνει την ικανότητα απόκρισης στην αλδοστερόνη με αποτέλεσμα υπερκαλιαιμία, υπονατρία και μεταβολική οξέωση.

### Οξινοποίηση

Η απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος προκαλεί μία μεταβολική οξέωση που είναι καλύτερα κατανοητή ως μία μορφή άπω (τύπου 1) νεφρικής σωληναριακής οξέωσης (RTA- renal tubular acidosis) με υπερκαλιαιμία και εξαρτώμενη από το ηλεκτρικό φορτίο σωληναριακή οξέωση. Χαρακτηρίζεται από αποτυχία αποβολής  $H^+$  και  $K^+$  στο άπω σωληνάριο. Ελαττώματα στο κανάλι μεταφοράς  $Na^+$  παίζουν βασικό ρόλο στην εμφάνιση οξέωσης. Η απώλεια επαναρρόφησης νατρίου από το άπω σωληνάριο έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή στην οξινοποίηση των ούρων στον αποφραγμένο νεφρό. Η δυσλειτουργία της  $Na^+-K^+-ATPase$  στη βασικοπλάγια επιφάνεια του κυττάρου τελικά διαταράσσει την αποβολή νατρίου από τον αυλό του αθροιστικού σωληναρίου. Η μείωση της επαναρρόφησης κατιόντων μειώνει την παθητική αποβολή  $H^+$  στον αυλό του αθροιστικού σωληναρίου, αντίθετα με την ηλεκτροχημική κλίση και επέρχεται οξέωση εξαρτώμενη από το ηλεκτρικό φορτίο. Ταυτόχρονη υπερκαλιαιμία συμβαίνει από την αποτυχία της  $Na^+-K^+-ATPase$  και της επαναρρόφησης του  $Na^+$ . Μειωμένη έκφραση της  $H^+-ATPase$  στο αθροιστικό σωληνάριο συμβάλλει στη μεταβολική οξέωση. Ωστόσο, ένα ελάττωμα του μεταφορέα της  $H^+-ATPase$  δεν μπορεί να κατηγορηθεί απολύτως για την οξέωση που παρατηρείται στην υπερκαλιαιμική άπω σωληναριακή οξέωση λόγω της αποφράξης των ούρων. Η οξινοποίηση των ούρων συμβαίνει στα αρχικά

στάδια της απόφραξης, κάτι που υποδηλώνει την παρουσία αέρας αντλίας πρωτονίων. Ομοιότητα παρατηρείται ανάμεσα στην εξαρτώμενη από το ηλεκτρικό φορτίο RTA και την τύπου 4 RTA. Σε καμία από αυτές τις δύο διεργασίες η απέκκριση  $H^+$  δεν είναι η κυρίαρχη διαταραχή.

## Ίνωση

Επίμονη απόφραξη προάγει τη διαμεσοσκληρωτική ίνωση. Η ενεργοποίηση μονοπατιών που προάγουν την ίνωση δε διαφέρει σημαντικά από την ίνωση που παρατηρείται σε άλλες νεφρικές παθήσεις. Η ανισορροπία στη φυσιολογική ομοιοστασία του νεφρού οδηγεί σε εκσημασμένη συγκέντρωση εξωκυττάριας ουσίας (matrix) με την επακόλουθη ανάπτυξη διαμεσοσκληρωτικής ίνωσης και σε επόμενα στάδια τη σπειραματική και αγγειακή σκλήρυνση.

Η συντήρηση της εξωκυττάριας ουσίας (matrix) έχει κλασικά περιγραφεί ως αποτέλεσμα ισορροπίας μεταξύ μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) και των ιστικών αναστολέων μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs). Η αύξηση των παραγόμενων από τους ινοβλάστες TIMPs, που μειώνουν τη δραστηριότητα των MMPs οδηγεί σε εναπόθεση κολλαγόνου τύπου I και III. Την τελευταία δεκαετία έχει αποδειχτεί ότι η εξήγηση αυτή δεν επαρκεί. Οι TIMP 3 μπορούν να εμποδίσουν την ίνωση, ενώ οι TIMP 2 μπορεί να ευνοήσουν την ίνωση μέσω της ενεργοποίησης των MMP 2. Διαφορετικές κατηγορίες ινοβλαστών παράγουν διαφορετικές κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες.

Σε κυτταρικό επίπεδο υπάρχει αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών. Μακροφάγα που διεισδύουν και ινοβλάστες που ανταποκρίνονται στη βλάβη απελευθερώνουν κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των TGF- $\beta$ , αναστολέα-1 της ενεργοποίησης πλασμινογόνου (PAI-1), οστική μορφογενετική πρωτεΐνη - 7 (BMP-7), ιντερλευκίνης 2 (IL-2) και ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Διαμέσου της διεργασίας της μετατροπής του επιθηλίου και του ενδοθηλίου σε μεσεγχυματικό ιστό παράγονται παραπάνω ινοβλάστες από ότι επιθηλιακά σκληρωτικά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα μετατρέπονται σε μεσεγχυματικά. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών που είναι απαραίτητη για την παθολογική εναπόθεση κολλαγόνου.

Η παρουσία αγγειοτενσίνης II λόγω της απόφραξης ενεργοποιεί την έκφραση του TGF- $\beta$ , που

είναι βασικός διαμεσοσκληρωτικός της ίνωσης. Η ίνωση από τον TGF- $\beta$  συμβαίνει μέσω μονοπατιών SMAD και non-SMAD. Ο SMAD3 είναι ο διαμεσοσκληρωτικός της ίνωσης που έχει περιγραφεί καλύτερα. Η δράση του SMAD3 αντισταθμίζεται από τον SMAD2, που ρυθμίζεται από την (BMP-7), έναν αναστολέα της ίνωσης στον εξωκυττάριο χώρο.

Ο PAI-1 φαίνεται να είναι ένας ακόμη διαμεσοσκληρωτικός της ίνωσης. Ενώ η άμεση αναστολή της ουροκινάσης (uPA) και του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) μπορεί να είναι ένας μηχανισμός που προάγει την ίνωση, φαίνεται ότι ο PAI-1 δρα ανεξάρτητα επηρεάζοντας την ίνωση του εξωκυττάριας χώρου. Επιπλέον αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες και αγγειοδραστικές ουσίες προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη και ίνωση, όπως είναι οι TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, platelet-derived growth factor (PDGF), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and basic fibroblast growth factor (bFGF).

Διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές που μειώνουν την ίνωση στον εξωκυττάριο χώρο είναι διαθέσιμες όχι μόνο στην αποφρακτική ουροπάθεια αλλά και σε άλλες νόσους, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη διαχείριση των PAI-1 και TXA2 και την αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA).. Στην αποφρακτική ουροπάθεια αυτές συνεχίζουν να είναι πειραματικές και όχι εφαρμόσιμες στην κλινική πράξη. Πολλές από τις πιθανές θεραπείες που θα μπορούσαν να μπλοκάρουν αυτά τα μονοπάτια της ίνωσης διαταράσσουν επίσης μονοπάτια που είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική αποκατάσταση της βλάβης με αποτέλεσμα να επιτείνουν την ίνωση. Αυτό έχει παρατηρηθεί με την αναστολή MEA και TGF- $\beta$ . Η πιο σημαντική θεραπευτική παρέμβαση είναι η άρση της απόφραξης.

## Απόπτωση

Η απόπτωση ή ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος είναι ο φυσιολογικός μηχανισμός που συμβαίνει στο νεφρό και σε όλα τα οργανικά συστήματα. Στη διάρκεια της απόφραξης αυξάνεται η απόπτωση μέσω εξωτερικών και εσωτερικών κυτταρικών σημάτων. Η εξωτερική ενεργοποίηση συμβαίνει από την αύξηση των ιστικών επιπέδων του TNF- $\alpha$  που συνδέεται στον υποδοχέα του TNFR1. Αυτό το σύμπλεγμα στη συνέχεια συνδέεται με το τμήμα του κυτταρικού θανάτου (TRADD) για να ενεργοποιήσει μονοπάτια απόπτωσης που

οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο. Η εσωτερική ενεργοποίηση συμβαίνει από το οξειδωτικό στρες που προκαλεί ενδοκυττάρια απελευθέρωση ενός αριθμού ουσιών από τραυματισμένα οργανύλλια. Η απελευθέρωση του κυτοχρώματος-c από τα μιτοχόνδρια είναι γνωστό ότι προάγει την απόπτωση σε πολλά συστήματα συμπεριλαμβανομένου και του νεφρού. Το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο προωθεί την παραγωγή της αποπτωτικής c-JUN NH<sub>2</sub> κινάσης με αποτέλεσμα την αυξημένη φλεγμονή και την επακόλουθη ίνωση. Τα εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια μονοπάτια συγκλίνουν σε ένα κοινό μονοπάτι που συνεχίζει τη διαδικασία απόπτωσης μέσω δραστηκών κασπασών, οι οποίες σχίζουν τον πυρήνα για να δημιουργήσουν τα αποπτωτικά σωμάτια. Υπάρχουν 12 διαφορετικές αποπτωτικές κασπάσες με τις 3,8 και 12 να αναγνωρίζονται στον αποφραγμένο νεφρικό ιστό. Προσπάθειες να ρυθμιστούν τα μονοπάτια της απόπτωσης για να αποφευχθεί η ίνωση βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση.

### Μεταποφρακτική Διούρηση

Η μεταποφρακτική διούρηση είναι ένα φυσιολογικό γεγονός στους ασθενείς με παρατεταμένη αμφοτερόπλευρη απόφραξη. Ο ρυθμός της διούρησης βασίζεται στο βαθμό της υπερυδάτωσης, άθροισης της ουρίας και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αναπτύσσονται στην απόφραξη. Δεν υπάρχει ρυθμός αποβολής ούρων που να καθορίζει την μεταποφρακτική διούρηση. Ωστόσο, 250 mL/h είναι ένας συχνός ρυθμός και μπορεί να παρατηρηθεί ρυθμός έως και 750 mL/h.

Διάφοροι παράγοντες διευκολύνουν τη φυσιολογική διούρηση. Πριν τη λύση της απόφραξης υπάρχει ελάττωση των μεταφορέων Na<sup>+</sup> και η αδυναμία επαναρρόφησης Na<sup>+</sup> μειώνει την ωσμωτική κλίση που είναι απαραίτητη για τη συγκέντρωση των ούρων. Στο άπω σωληνάριο, μειωμένη δραστηριότητα της ακουαπορίνης ευνοεί την αποβολή νερού. Ο ANP ελευθερώνεται λόγω ενεργοποίησης της διάτασης των κόλπων της καρδιάς από την αύξηση του προφορτίου, αυξάνοντας περαιτέρω τη διούρηση.

Η αρχική θεραπεία της μεταποφρακτικής διούρησης είναι η ελεύθερη πρόσβαση σε υγρά. Στο μετεγχειρητικό ασθενή, ο οποίος αδυνατεί να πει, περίπου το 75% του όγκου των ούρων αναπληρώνεται με ενδοφλέβιο ορό 0,45%. Τα ενδοφλέβια υγρά ρυθμίζονται βάσει της κατάστασης

του ενδαγγειακού όγκου, της ωσμωτικότητας των ούρων, της ωσμωτικότητας του ορού και της μέτρησης των ηλεκτρολυτών του ορού ανά 12ώρο, αναλόγως της διούρησης και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η επιθετική αναπλήρωση για να φτάσουμε τον όγκο που αποβάλλεται, οδηγεί συχνά σε ιατρογενή διούρηση μετά την άρση της απόφραξης.

Παθολογική μεταποφρακτική διούρηση μπορεί να συμβεί. Η εξελισσόμενη απέκκριση των αραιών ούρων μπορεί να οδηγήσει σε ένδεια όγκου. Η αρχική θεραπεία είναι ίδια όπως στη φυσιολογική μεταποφρακτική διούρηση, με την αναπλήρωση ύδατος και ηλεκτρολυτών με συχνό έλεγχο των βιοχημικών παραμέτρων του ορού. Σε σοβαρές περιπτώσεις, ο εργαστηριακός έλεγχος ανά 4 με 6 ώρες μπορεί να χρειαστεί μέχρι να επιτευχθεί μία σταθερή ισορροπία μεταξύ των χορηγούμενων από του στόματος και των ενδοφλέβιων υγρών και ηλεκτρολυτών. Στα νεογνά και στον παιδιατρικό πληθυσμό, επίμονη πολουρία μπορεί να δημιουργήσει μια κατάσταση χρόνιας υπερωσμωτικότητας. Η υπερωσμωτικότητα οδηγεί σε ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια απώλεια όγκου και μία μεταβολική οξέωση με αποτυχία θρέψης και αργή ανάπτυξη.

### Καθορισμένες Αιτίες Απόφραξης

Οι αιτίες απόφραξης αναγράφονται στο [Πλαίσιο 44.1](#).

### Νεφρολιθίαση

Η νεφρολιθίαση προκαλεί ενδοαυλική απόφραξη, οπουδήποτε από την πυελοουρητηρική συμβολή μέχρι το έξω στόμιο της ουρήθρας. Λίθοι στη νεφρική πύελο προκαλούν απόφραξη της πυελοουρητηρικής συμβολής, με τους λίθους να προκαλούν απόφραξη κυρίως σε δύο σημεία: (1) στον ουρητήρα στο σημείο που συναντά τα λαγόνια αγγεία και (2) στην κυστεοουρητηρική συμβολή. Στένωση του ουρητήρα μπορεί να προκαλέσει απόφραξη παρουσία λίθου. Οι λίθοι που βρίσκονται στην ουροδόχο κύστη μπορούν να αποφράξουν την ουρήθρα στον αυχένα της κύστης. Σπάνια λίθοι του ουρητήρα παρουσία προηγηθείσας στένωσης παθολογικής ή χειρουργικής αιτιολογίας μπορούν να αποκλείσουν την ουρήθρα ή το στόμιό της.

Η θεραπεία αποφρακτικού λίθου εξαρτάται από τη θέση και τη βαρύτητα της κατάστασης. Λίθοι που βρίσκονται στους νεφρικούς κάλυκες

**ΠΛΑΙΣΙΟ 44.1 Αιτίες Ουρητηρικής Απόφραξης****Εσωτερική Απόφραξη****Νεφρώνας**

1. Κρύσταλλοί/λίθοι ουρικού οξέος και φαρμάκων
2. Κατεστραμμένες νεφρικές θηλές
3. Μακροσκοπική αιματοουρία με πήγματα

**Νεφρική Πύελος**

1. Κακοήθεια πρωτοπαθής/μεταστατική
2. Νεφρική κύστη
3. Στένωση πυελοουρητηρικής συμβολής

**Ουρητήρας**

1. Ουρητηρική στένωση
2. Λίθος στον ουρητήρα
3. Ουρητήρας με περισταλτική διαταραχή (π.χ. μεγαουρητήρας ή prune belly syndrome)
4. Ουρητηροκίλη
5. Έκτοπος ουρητήρας

**Κύστη**

1. Νευρογενής (π.χ. δισχιδής ράχη, διαβήτης)
2. Κακοήθεια, καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου
3. Ίνωση (ακτινοβολία, χρόνια φλεγμονή)

**Ουρήθρα**

1. Βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας
2. Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη
3. Κακοήθεια
4. Στένωση
5. Προστατίτιδα
6. Φίμωση

**Εξωτερική Απόφραξη****Νεφρική Πύελος**

1. Περιπευελική κύστη
2. Νεφρικός καρκίνος πρωτοπαθής ή μεταστατικός
3. Τραύμα

**Ουρητήρας**

1. Αγγείο που προβάλλει στην πυελοουρητηρική συμβολή
2. Οπισθοφλεβικός ουρητήρας
3. Καρκίνος (κακοήθεια της πυέλου)
4. Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
5. Εγκυμοσύνη
6. Ενδομητρίωση
7. Θρόμβωση ωθηκικής φλέβας

**Κύστη**

1. Συστολή του αυχένα της κύστης (προηγούμενο χειρουργείο, κακοήθεια)

από στένωση των πυραμίδων προκαλούν πόνο και λοίμωξη. Η θέση και το βάθος της νεφρικής πυραμίδας στο νεφρικό παρέγχυμα κάνει τη χειρουργική αντιμετώπιση με ανοιχτό χειρουργείο δύσκολη. Ενδοσκοπική εκτομή με laser της στένωσης μπορεί να αναірσει την απόφραξη. Εκτεταμένη στένωση τείνει να επανεμφανιστεί. Ολική κατάλυση του κάλυκα με laser είναι μία θεραπευτική επιλογή αλλά οδηγεί σε μερική απώλεια νεφρικής λειτουργίας.

Μέσα στη νεφρική πύελο μία μικρή επασβεστωσση αποτελεί πυρήνα για σχηματισμό μεγαλύτερου αποφρακτικού λίθου. Οι λίθοι στη νεφρική πύελο αντιμετωπίζονται με εξωσωματική λιθοτριψία [extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL)]. Η οπισθοπεριτοναϊκή θέση του νεφρού μακριά από άλλα ζωτικά όργανα και το αεροπληθές έντερο επιτρέπει σε κρουστικά κύματα να διεισδύσουν στο νεφρό και να θρυμματίσουν το λίθο. Μεγαλύτερου μεγέθους λίθοι απαιτούν παρατεταμένες και διαδοχικές θεραπείες, κάτι το οποίο μπορεί να βλάψει το γύρω παρέγχυμα. Διαδερμική νεφρολιθοτριψία ή ουρητηροσκόπηση είναι καλύτερη επιλογή σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η ουρητηροσκόπηση είναι μία πολύ αποτελεσματική μέθοδος (με επιτυχία άνω του 85%) σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Θεραπεύει το λίθο και επιτρέπει άμεση απεικόνιση του ουρητήρα και της νεφρικής πύελου. Αυτό εξασφαλίζει ότι δεν υπάρχει παθολογική μορφολογία που να προδιαθέτει σε παραγωγή ουρόλιθων. Μην φυσιολογική ανατομία μπορεί να κάνει την ουρητηροσκόπηση δύσκολη, κάτι που απαιτεί άμεση πρόσβαση μέσω διαδερμικής νεφροστομίας. Εφόσον υπάρχει αυτή η λιθοτριψία μπορεί να διενεργηθεί με χρήση είτε laser είτε με εργαλείο υπερήχων. Η θεραπεία λίθων με μέγεθος >2 cm και σκληρότερων λίθων μπορεί να ωφεληθεί από διαδερμική νεφροστομία λόγω της δυνατότητας χρήσης μεγαλύτερων και πιο ισχυρών εργαλείων και καλύτερης απεικόνισης.

Ενώ η λιθοτριψία εμφανίζει καλά αποτελέσματα σε λίθους του νεφρού, έχει σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιτυχίας σε λίθους που βρίσκονται στο μέσο του ουρητήρα. Η λιθοτριψία απαιτεί εστίαση του πιεστικού κύματος διαμέσου του ιστού για να θρυμματίσει το λίθο. Η παρουσία αέρα στο έντερο εμποδίζει τη μεταφορά του κύματος στους λίθους. Η ουρητηροσκόπηση είναι η θεραπεία επιλογής για την πλειονότητα των



ουρηθρικών λίθων που βρίσκονται στην μέση ή χαμηλότερα. Η προσπέλαση μέσω κυστεοσκόπησης είναι πάλι η θεραπεία επιλογής, αλλά και η πρόσβαση μέσω της νεφρικής πυέλου στην πορεία του ουρητήρα είναι μία επιλογή.

### Στενώσεις

Στενώσεις που βρίσκονται μέσα στην ουροφόρο οδό υποδεικνύουν προηγούμενο επεισόδιο όπως είναι τραύμα ή συστηματική νόσος. Συμβαίνουν από την πυελοουρηθρική συμβολή μέχρι τον ουρηθρικό πόρο. Διάταση με μπαλονάκι με ταυτόχρονη διατομή του τοιχώματος του ουρητήρα είναι μία καλή επιλογή. Σε βραχείς μεμονωμένες στενώσεις αναμένεται μακρόχρονη επιτυχία της παρέμβασης σε ποσοστό 85-90%. Μετεγχειρητικά, η προσωρινή τοποθέτηση στεντ βοηθάει στην παροχέτευση και ελαχιστοποιεί την έξοδο όξινων ούρων, που μπορεί να εμποδίσει τη θεραπεία και οδηγεί σε επανεμφάνιση στένωσης. Εκτεταμένη παρουσία στενώσεων στον ουρητήρα ή στην ουρήθρα από φυματίωση, λοίμωξη ή όγκους μπορεί να απαιτεί ανοικτή χειρουργική εκτομή του τμήματος αυτού με διενέργεια αναστόμωσης.

### Κακοήθεια

Υπάρχουν πολλαπλές κακοήθειες που αποφράσσουν εξωτερικά το ουροποιητικό, αλλά και μερικές που το αποφράσσουν εσωτερικά. Η πιο συχνή κακοήθεια που προκαλεί απόφραξη εσωτερικά είναι το ουροθηλιακό καρκίνωμα [transitional cell carcinoma (TCC)] που προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου. Είναι ένας εύθραυστος, φυλλοειδής καρκίνος με συμπαγές βλαστό που βρίσκεται κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος. Η θεραπεία της απόφραξης εξαρτάται από τη θέση του καρκίνου. Αυτοί που βρίσκονται στη νεφρική πύελο μπορούν να αντιμετωπιστούν αρχικά με τοποθέτηση στεντ στον ουρητήρα. Το ουροθηλιακό καρκίνωμα μπορεί ακόμα να προκαλέσει απόφραξη στην κυστεοουρηθρική συμβολή. Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει την προσπάθεια για τοπική αφαίρεση με κυστεοσκόπηση ή απόξεση. Όταν ο όγκος είναι μη χειρουργήσιμος, με κυστεοσκόπηση ένα προσωρινό στεντ ή νεφροστομία μπορεί να τοποθετηθεί μέχρι η χειρουργική αποκατάσταση με επανεμφύτευση των ουρητήρων ή διενέργεια κυστεκτομής ολοκληρωθεί.

Εξωτερική απόφραξη του ουρητήρα από κακοήθειες συμβαίνει πιο συχνά. Η πιο κοινή είναι οι καρκίνοι του πυελικού εδάφους στις γυναίκες. Οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες μαζί με την αορτή ή την πυλαία φλέβα που βρίσκονται δίπλα στον ουρητήρα μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη. Οι όγκοι μπορούν να εισβάλλουν άμεσα μέσα στο τοίχωμα του ουρητήρα και να αποφράξουν τον αυλό. Προτείνεται ως αρχική θεραπεία η τοποθέτηση στεντ. Μεγάλες μάζες της πυέλου μπορούν να καταστρέψουν τη φυσιολογική ανατομία της περιοχής, των ουρητήρων και της κύστης. Αυτό μπορεί να κάνει την τοποθέτηση στεντ αδύνατη. Σε αυτή την περίπτωση η αρχική τοποθέτηση νεφροστομίας μπορεί να συνδυαστεί με τοποθέτηση ενδοαυλικού στεντ σε δεύτερο χρόνο.

### Καλοήθης Υπερπλασία Προστάτη/Καρκίνος του Προστάτη

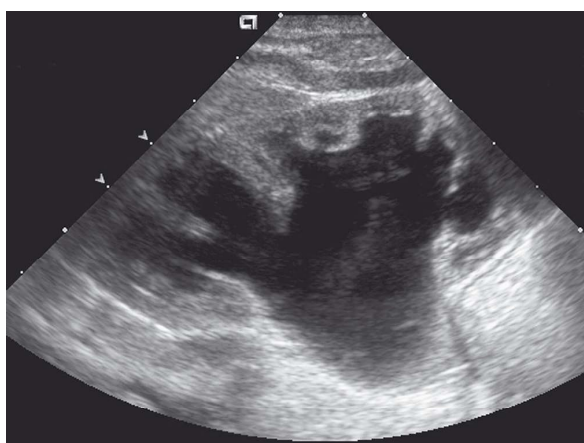
Ένας διογκωμένος προστάτης δημιουργεί απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος μέσω διαταραχής της λειτουργίας της κύστης παρά μέσω μίας σταθερής ουρηθρικής απόφραξης. Αυτή η σχετικά αργή και σταδιακή διόγκωση του προστάτη μπορεί να προέρχεται από καλοήθεις ή κακοήθεις αιτίες. Η διόγκωση του προστατικού ιστού οδηγεί σε μερική απόφραξη που αυξάνει την πίεση πλήρωσης της κύστης. Η χρόνια αύξηση προκαλεί υδροστατικό στρες στις λείες μυϊκές ίνες της κύστης, με αποτέλεσμα την υπερτροφία των μυών της. Η επακόλουθη αύξηση των ινοβλαστών και των λείων μυϊκών ινών οδηγεί σε πάχυνση τοιχώματος της κύστης και τελικά εκφύλιση του τοιχώματος της κύστης. Η απώλεια του μυϊκού τόνου καταλήγει στην κυστική δυσλειτουργία. Αυτή η εκφύλιση της κύστης είναι που προκαλεί τη λειτουργική απόφραξη και την ουροπάθεια.

Η αρχική θεραπεία της συμπτωματικής καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη είναι η χρήση α-αναστολέων (ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη) για να μειωθεί ο τόνος των λείων μυϊκών ινών του προστάτη. Η αύξηση του μεγέθους του αυλού του ουρητήρα επιτρέπει να μειωθεί η πίεση πλήρωσης της ουροδόχου κύστεως. Οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PD-5) είναι μία άλλη κατηγορία φαρμάκων που επηρεάζει τις λείες μυϊκές ίνες και σχετίζεται με σχετική βελτίωση των συμπτωμάτων υπερπλήρωσης. Ο συνδυασμός αναστολέα

PD-5 και α-αποκλειστή δρα συνεργικά και βελτιώνει τα συμπτώματα καλύτερα από τη μονοθεραπεία. Εάν η φαρμακευτική αγωγή είναι ανεπαρκής μπορεί να απαιτηθεί διουρηθρική εκτομή του προστάτη, ανοικτή χειρουργική αφαίρεση ή διαλείπων καθετηριασμός.

### Νευρογενής Κύστη

Οι ασθενείς με νευρογενή κύστη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανότητα αποφρακτικής ουροπάθειας. Αυτή ήταν η κύρια αιτία νοσηρότητας και ουροπάθειας σε ενήλικους με νευρογενή κύστη πριν την εισδοχή του διαλείποντα καθετηριασμού τη δεκαετία του 1970. Τραυματισμός του νωτιαίου μυελού και μυελομυελιγγική είναι οι πιο συχνές αιτίες νευρογενούς κύστης στον ενήλικα και παιδιατρικό πληθυσμό αντίστοιχα. Το φυσιολογικό αντανακλαστικό της πλήρωσης στον ενήλικα χαλαρώνει τον ουρητηρικό σφιγκτήρα κατά τη σύσπαση της κύστης. Η απώλεια αυτού του οργανωμένου αντανακλαστικού σε ασθενείς με νευρογενείς κύστεις οδηγεί σε σύσπαση της κύστης παρουσία ενός κλειστού σφιγκτήρα, γνωστή ως *detrusor sphincter dys-synergia* (DSD). Η κένωση με υψηλές ενδοκυστικές πιέσεις βάζει τον ασθενή σε κίνδυνο για επιδείνωση της κυστικής βλάβης και βλάβη στο ανώτερο ουροποιητικό παρόμοια με την καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (Εικόνες 44.2 και 44.3). Χρόνια παρουσία αυξημένης ενδοκυστικής πίεσης είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας



**ΕΙΚΟΝΑ 44.2** Υδρονέφρωση σταδίου IV (Society of Fetal Urology grade IV hydronephrosis), που μπορεί να εμφανιστεί με ή χωρίς παρουσία ουρητηροκυστικού αντανακλαστικού, σε ασθενή με νευρογενή κύστη και ενδοκυστική πίεση ηρεμίας άνω των 40 cm H<sub>2</sub>O.



**ΕΙΚΟΝΑ 44.3** Κυστεοουρητηρογραφία πλήρωσης σε ασθενή με νευρογενή κύστη. Υψηλές πιέσεις ηρεμίας και δυσλειτουργία εκκένωσης έχει ως αποτέλεσμα πάχυνση τοιχώματος της κύστης και εμφάνιση κύστεων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτεροπαθούς παλινδρόμησης 5<sup>ου</sup> βαθμού.

κινδύνου. Η κύστη γεμίζει στο μέγιστο ανεκτό όγκο, αλλά ο ασθενής δε νιώθει τη συνεχιζόμενη παραγωγή ούρων. Καθώς ο όγκος αυξάνει περαιτέρω, συνεχώς αυξάνεται η ενδοκυστική πίεση ηρεμίας. Παρουσία ενδοκυστικής πίεσης σε επίπεδα άνω των 40 cm H<sub>2</sub>O εμποδίζει την ροή των ούρων προς την κύστη ξεπερνώντας τη μέγιστη περισταλτική πίεση του ουρητήρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διάταση του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος και ουροπάθεια. Οι ασθενείς με μικρή κύστη που ανέχεται χαμηλές πιέσεις και σφιχτό ουρητηρικό σφιγκτήρα έχουν αυξημένο κίνδυνο για απώλεια GFR.

Η θεραπεία περιλαμβάνει μείωση της ενδοκυστικής πίεσης ηρεμίας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με αντιχολινεργική φαρμακευτική αγωγή, διαλείποντες καθετηριασμούς, διάνοιξη των ουρητήρων και χειρουργική αποκατάσταση. Η ουρητηροειλεοστομία και η διαδερμική νεφροστομία είναι οι άλλες επιλογές. Πολλοί ασθενείς επιλέγουν διαλείποντες καθετηριασμούς διαμέ-

σου της ουρήθρας ή διαδερμικού στομίου (Mitrofanoff or Indiana pouch). Η επιδείνωση στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα με την εμφάνιση υδρονέφρωσης γενικά παρατηρείται πριν να εμφανιστεί μη αναστρέψιμη ουροπάθεια. Ένας υπέρηχος νεφρών για παρακολούθηση θα πρέπει να προγραμματίζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για πιθανή ανάπτυξη υδρονέφρωσης χωρίς εμφάνιση συμπτωμάτων.

### Συγγενείς Ανωμαλίες στον Ενήλικο Πληθυσμό

Συγγενείς ανωμαλίες στο αποχετευτικό σύστημα των νεφρών μπορεί να είναι παρούσες σε ενήλικους. Ανωμαλίες της πυελοουρητηρικής συμβολής και της κυστεουρητηρικής συμβολής, έκτοποι ουρητήρες, ουρητηροκήλες, ακόμα και παρουσία βαλβίδων οπίσθιας ουρήθρας μπορεί να είναι παρούσες μετά την παιδική ηλικία. Η διαχείρισή τους εξαρτάται από συγκεκριμένα κλινικά σημεία και συμπτώματα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πόνο, λοίμωξη ή μειωμένη νεφρική λειτουργία πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Η παρέμβαση μπορεί να γίνει ενδοσκοπικά, λαπαροσκοπικά ή με ανοιχτό χειρουργείο. Ανωμαλίες που δεν εμφανίζουν συμπτωματολογία αναγνωρίζονται τυχαία και συνήθως δε χρειάζονται θεραπευτική αντιμετώπιση. Στους ενήλικες υπάρχουν διάφορες ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να αποφράξουν το ουροποιητικό σύστημα. Η πυελοουρητηρική απόφραξη αναγνωρίζεται όταν λίθοι ή λοίμωξη εμφανίζονται σε έδαφος στάσης των ούρων. Χρόνιος διαλείπων οσφυϊκός πόνος, που προηγουμένως θεωρούνταν γαστρεντερολογικής προέλευσης, είναι συχνή κλινική εικόνα. Η θεραπεία της λιθίασης και της λοίμωξης θα βελτιώσει τη συμπτωματολογία, αλλά είναι συχνή η επαναλαμβανόμενη δημιουργία λίθων ή λοίμωξης. Διάταση ενδοαυλικά με μπαλόνι και ταυτόχρονη διατομή της στένωσης με ειδικά κατασκευασμένο μπαλόνι Acucise είχε ποσοστό επιτυχίας 85% σε επιλεγμένους ασθενείς με βλάβη στην πυελοουρητηρική συμβολή. Ευρέα τμήματα με δυσπλασία στην πυελοουρητηρική συμβολή έχουν υψηλό ποσοστό επιτυχίας με την προαναφερθείσα μέθοδο. Ανοιχτό χειρουργείο ή λαπαροσκοπική/ρομποτική πυελοπλαστική είναι μία εξαιρετική επιλογή, φτάνοντας ποσοστά επιτυχίας 95-97%. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με

υδρονέφρωση από στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής, η παρέμβαση πρέπει να επιλεγεται σε αυτούς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Ο καθορισμός του λειτουργικού προβλήματος μπορεί να απαιτεί τη διενέργεια νεφρογράμματος με φουροσεμίδη που μπορεί να αναδείξει νεφρική δυσλειτουργία που προκαλείται από την απόφραξη. Σε συνεργάσιμο ενήλικα, είναι δυνατόν να αναπαραχθεί ο πόνος κατά τη διάρκεια της αυξημένης ροής ούρων στη φάση χορήγησης φουροσεμίδης. Στο σπάνιο ασθενή με ασαφή προέλευση του διαλείποντος πόνου, ένα ενδοαυλικό double-J στεντ μπορεί να τοποθετηθεί για να παρακαμφθεί η πιθανή απόφραξη και να υφεθεί ο πόνος.

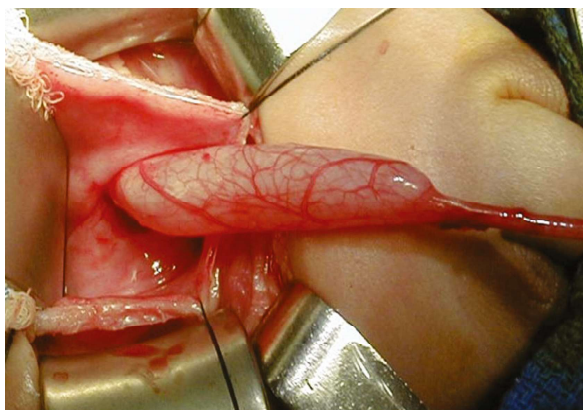
### Συγγενείς Ανωμαλίες στον Παιδιατρικό Πληθυσμό

Συγγενείς ανωμαλίες στον παιδιατρικό πληθυσμό συμβαίνουν σε όλο το ουροποιητικό σύστημα. Τα πιο συχνά σημεία είναι η πυελοουρητηρική συμβολή, η κυστεουρητηρική συμβολή και οι βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας. Απόφραξη πριν τη γέννηση μπορεί να προκαλέσει δραματική αλλαγή στο ουροποιητικό σύστημα και στη νεφρική λειτουργία. Ευτυχώς η πλειονότητα των παιδιών θα έχει στη συνέχεια μια φυσιολογική εξέλιξη με ανάπτυξη του ουρητήρα και του αυλού μετά τη γέννηση, με φυσιολογική μορφολογία. Ο στόχος για τη διαχείριση συγγενών ανωμαλιών πριν τη γέννηση είναι η αναγνώριση του 10-30% που θα αναπτύξει σταδιακά ασθένεια εάν δε θεραπευθεί.

Ποσοστό 80% σημαντικής μερικής πυελοουρητηρικής απόφραξης θα λυθεί χωρίς απώλεια νεφρικής λειτουργίας. Μεγάλη υδρονέφρωση με λέπτυνση του νεφρικού παρεγχύματος μπορεί να παρακολουθείται εφόσον η νεφρική λειτουργία είναι συγκρίσιμη με τον υγιή ετερόπλευρο νεφρό. Οι μεγαουρητήρες (Εικόνα 44.4) που σχετίζονται με κυστεουρητηρική απόφραξη, διορθώνονται χωρίς παρέμβαση σε ποσοστό 70%. Η υδρονέφρωση δε σημαίνει απαραίτητα παρουσία απόφραξης.

### Εγκυμοσύνη

Η υδρονέφρωση παρατηρείται συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά είναι σπάνια παθολογικής σημασίας. Η υδρονέφρωση συμβαίνει στο 40-100% των εγκύων ανάλογα με το ποσοστό της διάτασης που θεωρείται παθολογικό. Η



**ΕΙΚΟΝΑ 44.4** Διεχειριστική εικόνα ανάπλασης μεγαουρητήρα. Η ουροδόχος κύστη του ασθενούς είναι ανοιχτή. Η αρχική διατομή δείχνει το διατεταμένο ουρητήρα να ανασύρεται από την ανοιγμένη κύστη. Η στένωση του άπω τμήματος του ουρητήρα βρίσκεται αριστερά στον εγγύς υγιή, αλλά διατεταμένο και αγγειοβριθή ουρητήρα στα δεξιά. Σε νέο παιδί με συμπτωματική απόφραξη κυστεοουρητηρικής συμβολής η πνευλοπλαστική συνεχίζει να είναι η καλύτερη χειρουργική επιλογή. Αναμένεται επιτυχία στο 95-97%. Η λαπαροσκοπική πνευλοπλαστική αποτελεί άριστη τεχνική, εκτός από παιδιά κάτω του ενός έτους, όπου παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας. Η διάταση με μπαλονάκι σπάνια ενδείκνυται στα νέα παιδιά.

διάταση μετά τον τοκετό μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και 6 εβδομάδες μετά και δε θεωρείται παθολογική. Δύο μηχανισμοί συμμετέχουν στην υδρονέφρωση της εγκυμοσύνης: η πίεση των ουρητήρων και η ορμονική χαλάρωση. Μέχρι την 20<sup>η</sup> εβδομάδα η μήτρα της εγκύου έχει αρκετό μέγεθος για να φτάσει στην άκρη της πυέλου και να πιέσει εκ των έσω τον ουρητήρα προκαλώντας μία μερική μηχανική απόφραξη. Ο δεξιός νεφρός είναι πιο πιθανόν να είναι διατεταμένος λόγω της θέσης της μήτρας. Συνολικά 10-15% των εγκύων θα έχει υδρονέφρωση το πρώτο τρίμηνο. Οι ορμόνες της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης που χαλαρώνουν τους λείους μύες των ουρητήρων, συμβάλουν στην εμφάνιση υδρονέφρωσης. Η αναγνώριση της υδρονέφρωσης συχνά συμβαίνει στον έλεγχο ρουτίνας με προγεννητικό υπέρηχο. Η παρακολούθηση ακόμα και για μετρίου βαθμού υδρονέφρωση δε χρειάζεται εκτός εάν εμφανιστεί συμπτωματολογία.

Η θεραπεία της αληθούς απόφραξης από σοβαρή ενδογενή πίεση ή νεφρολιθίαση μπορεί να πραγματοποιηθεί με κυστεοσκόπηση και

τοποθέτηση ενδοαυλικού στεντ. Πρώιμη σκλήρυνση του στεντ μπορεί να απαιτεί συχνή αλλαγή για αποφυγή απόφραξης. Νεφροστομία μπορεί να διενεργηθεί εάν η τοποθέτηση στεντ είναι αδύνατη ή μη ανεκτή.

### Απόφραξη με Λοίμωξη

Ένα αποφραγμένο ουροποικτικό με ενεργό λοίμωξη είναι επείγον ιατρικό περιστατικό. Η ενεργός λοίμωξη απαιτεί στενή παρακολούθηση και διαχείριση με έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση για αποφυγή συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου. Η αποσυμπίεση πρέπει να επιτυγχάνεται για να προληφθεί σημαντική συννοσηρότητα και θνητότητα. Ανεξάρτητα από την αιτία της απόφραξης, το πόσο επείγον ή ο τρόπος με τον οποίο θα επιτευχθεί εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου. Η λοίμωξη είναι σχετική με αντένδειξη για πολλά χειρουργεία ανασύνθεσης επειδή η φλεγμονώδης διεργασία εμποδίζει τη θεραπεία των τραυμάτων και προάγει την ίνωση, την ουλοποίηση και επαναλαμβανόμενη απόφραξη.

Η θεραπεία μπορεί να είναι μία απλή τοποθέτηση ουροκαθετήρα σε έναν ενήλικα άντρα με απόφραξη ουρητήρα έως και ανοιχτή πνευλοστομία ή νεφροστομία σε βρέφος με ρηχθείσα πνευλοουρητηρική συμβολή. Η απόφραξη του ουρητήρα από λίθο ή όγκο είναι συχνή και καλύτερα να θεραπεύεται νωρίς με τοποθέτηση στεντ υπό κυστεοσκόπηση. Τελική αναδόμηση μπορεί να γίνει αφού ληθεί η λοίμωξη και η φλεγμονή. Διαταραχές στην πλήρωση λόγω παρουσίας στεντ που προκαλούν φλεγμονή στην κύστη είναι συχνή. Φάρμακα με αντιχολινηργική δράση ενδείκνυται για συμπτωματικούς ασθενείς με υπέρτονη κύστη.

Η νεφροστομία βοηθάει το σοβαρά πάσχοντα. Ο σωλήνας μπορεί να τοποθετηθεί με ελαφρά μέθνη αποφεύγοντας τους κινδύνους της γενικής αναισθησίας που απαιτείται για την τοποθέτηση στεντ. Το πλεονέκτημα της νεφροστομίας είναι η ικανότητα να παρακολουθείται η παροχέτευση και εξασφαλίζεται επαρκής αποσυμφόρηση ενώ εσωτερικά στεντ μπορούν να αποφραχθούν χωρίς να εμφανίσουν συμπτωματολογία. Η αποχέτευση της νεφροστομίας είναι πιο απλή από την αλλαγή του στεντ. Ανοιχτό χειρουργείο παροχέτευσης σπάνια πραγματοποιείται και έχει εφαρμογή σε ασθενείς με διαταραγμένη ανατομία όπου η τοποθέτηση στεντ ή νεφροστομίας δεν είναι δυνατή.

Οι ασθενείς με σοβαρή απόφραξη ή έκτοπους νεφρούς ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Νεογέννητα αγόρια με μικρές ουρήθρες δε δέχονται συχνά παρέμβαση με κυστεοσκόπηση. Εάν ο νεφρός του νεογέννητου δεν έχει σημαντική υδρονέφρωση, η τοποθέτηση νεφροστομίας είναι δύσκολη και/ή μπορεί να απαιτηθεί ανοιχτή αποσυμπίεση. Διατεταμένοι άπω ουρητήρες όταν είναι παρόντες μπορούν να μεταφερθούν στο δέρμα ως διαδερμική ουρητηροστομία. Μια πυελοστομία μπορεί να διενεργηθεί με σκοπό την προστασία του ουρητήρα για μελλοντική παρέμβαση.

### ΒΑΣΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Battle DC, Arrunda J, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med*. 1981;304:373–380.
- Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology*. 2004;39:273–278.
- Edgton KL, Gow RM, Kelly DJ, et al. Plasmin is not protective in experimental renal interstitial fibrosis. *Kidney Int*. 2004;66:68–76.
- Flevaris P, Vaughan D. The role of plasminogen activator inhibitor type-1 in fibrosis. *Semin Thromb Hemost*. 2016;43(2):169–177.
- Gu C, Zhang J, Noble NA, et al. An additive effect of anti-PAI-1 antibody to ACE inhibitor on the slowing the progression of diabetic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:F852–F863.
- Halachmi S, Pillar G. Congenital urological anomalies diagnosed in adulthood—management considerations. *J Pediatr Urol*. 2008;4:2–7.
- Hijmans RS, Rasmussen DG, Yazdani S, et al. Urinary collagen degradation products as early markers of progressive renal fibrosis. *J Transl Med*. 2017;15:63.
- Jensen AM, Bae EH, Fenton RA, et al. Angiotensin II regulates V2 receptor and pAQP2 during ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F127–F134.
- Jensen AM, Li C, Praetorius HA, et al. Angiotensin II mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291:F1021–F1032.
- Kouba E, Wallen EM, Pruthi RS. Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes. *J Urol*. 2008;180:444–450.
- Li C, Klein JD, Wang W, et al. Altered expression of urea transporters in response to ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286:F1154–F1162.
- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185:1793–1803.
- Meng XM, Chung AC, Lan HY. Role of the TGF-β/BMP-7/Smad pathways in renal diseases. *Clin Sci*. 2013;124:243–254.
- Mirone V, Imbimbo C, Longo N, et al. The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol*. 2007;51:57–66.
- Misseri R, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. TNF-α mediates obstruction-induced renal tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288:F406–F411.
- Sands JM. Critical role of urea in the urine-concentrating mechanism. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:670–671.
- Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol*. 2009;29:178–195.
- Stodkilde L, Nørregaard R, Fenton RA, et al. Bilateral ureteral obstruction induces early downregulation and redistribution of AQP2 and phosphorylated AQP2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301:F226–F235.
- Wang Z, Famulski K, Lee J, et al. TIMP2 and TIMP3 have divergent roles in early renal tubulointerstitial injury. *Kidney Int*. 2014;85:82–93.
- Wang G, Ring T, Li C, et al. Unilateral ureteral obstruction alters expression of acid-base transporters in rat kidney. *J Urol*. 2009;182:2964–2973.
- Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-β pathway. *Kidney Int*. 2006;70:1914–1919.
- Yao L, Wright MF, Farmer BC, et al. Fibroblast-specific plasminogen activator inhibitor-1 depletion ameliorates renal interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:2042–2205.

# 45

## Νεφρολιθίαση

ANJA PFAU, FELIX KNAUF

### Περίληψη

Η νεφρολιθίαση είναι συχνή, επώδυνη και δαπανηρή. Η διάγνωση γίνεται με την προσεκτική λήψη ιστορικού, τη φυσική εξέταση, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τον απεικονιστικό έλεγχο, ενώ η διερεύνηση της αιτίας περιλαμβάνει αιματολογικές εξετάσεις, τη χημική ανάλυση των λίθων καθώς και τη μέτρηση διαφόρων ουσιών στα ούρα 24ώρου. Οι υποτροπές των επεισοδίων νεφρολιθίασης μπορούν να προληφθούν με διαιτητικές τροποποιήσεις και φαρμακολογικές θεραπείες. Τα τελευταία 10 χρόνια, έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της παθογένεσης του σχηματισμού των νεφρικών λίθων, με νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που μελετώνται σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 και 3.

### Λέξεις - Κλειδιά

Νεφρολιθίαση, Μεταβολικό σύνδρομο, Νεφρικοί λίθοι, Επιδημιολογία, Διατροφικοί παράγοντες κινδύνου, Παράγοντες κινδύνου από τα ούρα, Οξαλικό ασβέστιο, Φωσφορικό ασβέστιο, Ουρικό οξύ, Υπερκορεσμός, Υπεροξαλουρία

### Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της νεφρολιθίασης στον πληθυσμό των ΗΠΑ αυξήθηκε από 3,8% στα τέλη της δεκαετίας του 1970 σε 8,8% στα τέλη της δεκαετίας του 2000, και υπολογίζεται ότι περισσότερα από 5 δισεκατομμύρια δολάρια δαπανώνται για τη νεφρολιθίαση ετησίως. Η τελευταία φαίνεται να είναι πιο συχνή στους μη ισπανόφωνους λευκούς πληθυσμούς παρά στους έγχρωμους και συσχετίζεται θετικά με το ανδρικό φύλο, την ηλικία και την παχυσαρκία. Τα παιδιά σχολικής ηλικίας και οι έφηβοι επηρεάζονται σταδιακά και ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία στις

γυναίκες σε μεγαλύτερο ποσοστό από ό,τι στους άνδρες.

Ο κίνδυνος υποτροπής μετά το πρώτο επεισόδιο νεφρολιθίασης σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία παραμένει αμφιλεγόμενος. Παλαιότερες μελέτες ανέφεραν συχνότερες υποτροπών λιθίασης που κυμαίνονταν από 30%-50% στα 5 χρόνια, ωστόσο το ποσοστό υποτροπής μπορεί να υποεκτιμηθεί όταν αναφερόμαστε μόνο σε λίθους που προκαλούν συμπτώματα και απαιτούν παρέμβαση. Σε μια πρόσφατη, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη, ο κίνδυνος εμφάνισης υποτροπής για διάστημα έως 5 χρόνια μετά το πρώτο επεισόδιο βρέθηκε να είναι 19% για τους συμπτωματικούς λίθους που χρήζουν θεραπείας, αλλά 67% σε περιπτώσεις αναφερόμενης συμπτωματικής, και ασυμπτωματικής, ακτινογραφικά διαπιστωμένης λιθίασης. Κατά την αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπής σε έναν ασθενή, το νομόγραμμα ROKS (Recurrence of Kidney Stone) μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή πρακτική. Με βάση αρκετά χαρακτηριστικά όπως ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό και άλλα, εκτιμά τον κίνδυνο υποτροπής της συμπτωματικής και ασυμπτωματικής νεφρολιθίασης 2, 5 και 10 χρόνια μετά το πρώτο συμβάν. Έτσι, μπορούν να εντοπιστούν οι ασθενείς αυτοί που θα ωφεληθούν περισσότερο από έναν εκτεταμένο έλεγχο καθώς και από περαιτέρω διαιτητικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις.

### Η Νεφρολιθίαση ως Συστηματική Νόσος

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν οδηγήσει σε μια αλλαγή στην κατανόηση της νεφρολιθίασης. Δεν θεωρείται πλέον ξεχωριστό νόσημα, αλλά έχει αναγνωριστεί ως οντότητα στα πλαίσια διαταραχών όπως

το μεταβολικό σύνδρομο και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Η περίμετρος της μέσης, η παχυσαρκία και η αύξηση του σωματικού βάρους έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό λίθων. Αυτός ο κίνδυνος τείνει να είναι υψηλότερος για τις γυναίκες παρά για τους άνδρες. Παράλληλα, η νεφρολιθίαση και ο διαβήτης παρουσιάζουν αμοιβαία συσχέτιση. Η διάγνωση της νεφρολιθίασης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη στο μέλλον και, με τη σειρά του, ο διαβήτης μπορεί να ευνοήσει το σχηματισμό λίθων, κυρίως ουρικού οξέος και οξαλικού ασβεστίου. Επιπλέον, οι ασθενείς με λίθους έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου ακόμη και μετά από προσαρμογή για συννηθισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Το ιστορικό νεφρολιθίασης προδιαθέτει στην εμφάνιση (μεταβολικών και υπερτασικών) επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία. Όλα αυτά τα επιδημιολογικά ευρήματα τονίζουν τον πιθανό ρόλο του σχηματισμού λίθων ως μέρος μιας συστηματικής μεταβολικής νόσου και υποδηλώνουν ότι η νεφρολιθίαση και η καρδιαγγειακή νόσος έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου ή παθοφυσιολογικές οδούς.

Επιπλέον, οι ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια νεφρολιθίασης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ). Μια μεγάλη, αναδρομική μελέτη σε σχεδόν 7000 ασθενείς με λίθους και 25.000 μάρτυρες υπολόγισε τον κίνδυνο ανάπτυξης ΤΣΧΝΝ από συμπτωματική λιθίαση σε 5,1% στον πληθυσμό της μελέτης. Ως υποτιθέμενοι μηχανισμοί, πιθανολογούνται φλεγμονή και ισχαιμία που προκαλούνται από απόφραξη και αυξημένη ενδοσωληνιακή πίεση, χρόνια πυελονεφρίτιδα ή θηλαία νέκρωση παρουσία μεγάλων κοραλλιοειδών λίθων. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με νεφρολιθίαση που αναπτύσσουν ΤΣΧΝΝ είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από συννοσηρότητες, όπως μονήρης νεφρός ή ειλεοστομία, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς λιθίαση με ΤΣΧΝΝ. Επιπλέον, πρόσφατη ενδιαφέρουσα μελέτη έδειξε ότι όχι μόνο οι λίθοι αλλά και η υψηλότερη απέκκριση οξαλικών στα ούρα γενικά σχετίζονται με την εξέλιξη της ΧΝΝ.

### **Οξύς Νεφρικός Κολικός**

Με τη διέλευση μιας πέτρας από τη νεφρική κύελο στον ουρητήρα με αποτέλεσμα τη μερική ή πλήρη απόφραξη αυτού, εμφανίζεται αιφνίδια ετερόπλευρο άλγος στην οσφύ εντάσεως τέτοιας που το άτομο συνήθως αναζητά ιατρική βοήθεια. Παρά τη χρήση της λανθασμένης ονομασίας «κολικός», ο πόνος δεν υποχωρεί εντελώς, αλλά μάλλον παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις. Ναυτία και έμετος μπορεί να συνοδεύουν τον πόνο. Το μοτίβο-χαρακτήρας του πόνου εξαρτάται από τη θέση του λίθου: εάν βρίσκεται στον άνω ουρητήρα, ο πόνος μπορεί να ακτινοβολεί προς τα εμπρός στην κοιλιά. Εάν βρίσκεται στον κατώτερο ουρητήρα, ο πόνος μπορεί να αντανakλά στον σύστοιχο όρχι στους άνδρες ή στο αιδοϊκό χείλος στις γυναίκες. Εάν εντοπίζεται στην κυστεοουρητηρική συμβολή (ΚΟΥΣ), τα κύρια συμπτώματα μπορεί να είναι συχνουρία και έπειξη για ούρηση. Μια λιγότερο συχνή εκδήλωση είναι η εμφάνιση ανώδυνης μακροσκοπικής αιματουρίας.

Τα συμπτώματα από ένα λίθο του ουρητήρα μπορεί να προσομοιάζουν με εκείνα που παρατηρούνται σε άλλες οξείες καταστάσεις. Ένας λίθος που βρίσκεται στη δεξιά πυελοουρητηρική συμβολή μπορεί να μιμηθεί τη συμπτωματολογία οξείας χολοκυστίτιδας. Ένας λίθος που έχει ενσφηνωθεί στον κατώτερο δεξιό ουρητήρα καθώς διασχίζει την ανώνυμη γραμμή της πυέλου μπορεί να μιμηθεί την οξεία σκωληκοειδίτιδα. Μια πέτρα που βρίσκεται στη δεξιά ή την αριστερή ΚΟΥΣ μπορεί να μιμηθεί την οξεία κυστίτιδα. Ένας λίθος που βρίσκεται στον κάτω αριστερό ουρητήρα καθώς διασχίζει την ανώνυμη γραμμή της πυέλου μπορεί να μιμηθεί την εκκολπωματίτιδα. Ένας λίθος που προκαλεί λοίμωξη στο εγγύς τμήμα του ουρητήρα μπορεί να μιμηθεί την οξεία πυελονεφρίτιδα. Θα πρέπει να τονισθεί πως η ταυτόχρονη παρουσία λοίμωξης και απόφραξης αποτελεί επείγουσα κατάσταση («πύον υπό πίεση») που απαιτεί άμεση παροχέτευση με τοποθέτηση ουρητηρικού stent ή διαδερμικής νεφροστομίας. Ωστόσο, επειδή η νεφρολιθίαση είναι συχνή, η απλή παρουσία λίθου στο νεφρό δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση νεφρικού κωλικού σε ασθενή που προσέρχεται με οξύ κοιλιακό άλγος.

Άλλες καταστάσεις που πρέπει να ληφθούν υπ' όψη στη διαφορική διάγνωση ύποπτου νεφρικού κωλικού περιλαμβάνουν μυϊκό ή σκελετικό πόνο,

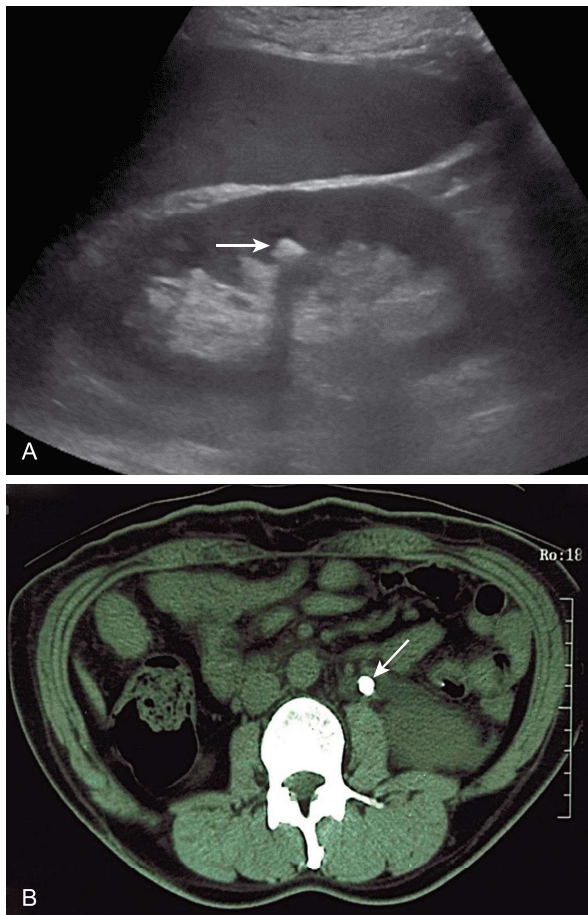
έρπη ζωστήρα, έλκος δωδεκαδακτύλου, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, γυναικολογικά αίτια, απόφραξη του ουρητήρα που προκύπτει από άλλους ενδοαυλικούς παράγοντες (πχ θρόμβους αίματος, τμήματα νεφρικών θηλών) και στενώματα ουρητήρα. Οι εξωαυλικοί παράγοντες που προκαλούν πίεση εκ των έξω συνήθως δεν οδηγούν σε εμφάνιση συμπτωμάτων νεφρικού κωλικού.

Η φυσική εξέταση από μόνη της σπάνια οδηγεί στη διάγνωση, αλλά οι ενδείξεις που προκύπτουν καθοδηγούν την διερεύνηση. Ο ασθενής συνήθως πονάει εμφανώς και δεν μπορεί να βρει μια θέση που να τον ανακουφίζει. Μπορεί να υπάρχει ετερόπλευρη ευαισθησία στην πλευροσπονδυλική γωνία ή, σε περιπτώσεις απόφραξης με λοίμωξη, συμπτώματα και σημεία σήψης.

Αν και οι εξετάσεις αίματος είναι συνήθως φυσιολογικές, μπορεί να υπάρχει λευκοκυττάρωση που προκύπτει από στρες ή λοίμωξη. Ο GFR είναι συνήθως φυσιολογικός, αλλά μπορεί να μειωθεί σε συνθήκες υποογκαιμίας, αμφοτερόπλευρης απόφραξης ουρητήρα ή μονόπλευρης απόφραξης, ιδιαίτερα σε λειτουργικό μονόνεφρο ασθενή. Η ανάλυση ούρων δείχνει κλασικά ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και περιστασιακά κρυστάλλους. Εάν η απόφραξη του ουρητήρα από το λίθο είναι πλήρης, μπορεί να μην υπάρχουν ερυθρά αιμοσφαίρια επειδή τα ούρα δεν θα ρέουν μέσω αυτού του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη.

Λόγω της συχνά μη διαγνωστικής φυσικής εξέτασης και των εργαστηριακών ευρημάτων, οι απεικονιστικές μέθοδοι παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ένα υπερηχογράφημα νεφρού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως η πρώτη απεικονιστική μελέτη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Εικόνα 45.1 A). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το υπερηχογράφημα μπορεί να απεικονίσει μόνο το νεφρό και τον εγγύς ουρητήρα και μπορεί να μην αποκαλύψει πιο απομακρυσμένους ή μικρότερους λίθους (<5 mm). Η μέθοδος απεικόνισης που παρέχει τις πιο λεπτομερείς πληροφορίες είναι μια ελικοειδούς σάρωσης (spiral) υπολογιστική τομογραφία (CT) χωρίς σκιαγραφικό, επειδή μπορεί να ανιχνεύσει λίθους μεγέθους έως και 1 mm. Ακόμη και οι λίθοι ουρικού οξέος, που παραδοσιακά θεωρούνται «ακτινοδιαπερατοί», αναγνωρίζονται με την εξέταση αυτή. Συνήθως, η μελέτη αποκαλύπτει λίθο στον ουρητήρα ή στοιχεία πρόσφατης διόδου, όπως ρύπανση περινεφρικού

λίπους ή υδρονέφρωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλά κέντρα έχουν εφαρμόσει τεχνικές CT χαμηλής ακτινοβολίας (Εικόνα 45.1 B), οι οποίες ανιχνεύουν λίθους με εξαιρετική ευαισθησία, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν την έκθεση στην ακτινοβολία (<3 έναντι 14 mSv με την τυπική CT). Μια απλή ακτινογραφία νεφρών, ουρητήρων και ουροδόχου κύστης (NOK) μπορεί να είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση προϋπάρχοντος λίθου, αλλά λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της, η χρησιμότητά της είναι περιορισμένη, ειδικά σε οξείες καταστάσεις. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) επιτρέπει την απεικόνιση χωρίς ακτινοβολία και η ευαισθησία της στην ανίχνευση λίθων είναι υψηλότερη από αυτή του υπερηχογραφήματος, αλλά μικρότερη από αυτή της αξονικής τομογραφίας. Η ευρεία χρήση της αποτρέπεται από



**ΕΙΚΟΝΑ 45.1** (A) Λίθος νεφρού ( βέλος ) που αποκαλύφθηκε με υπερηχογράφημα. Παρατηρείστε την ακουστική σκιά. (B) Αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό που απεικονίζει ακτινοσκιερό λίθο ( βέλος ) με απόφραξη του αριστερού ουρητήρα. (Ευγενική προσφορά του καθηγητή Thomas Fischer, Charité, Βερολίνο.)



το υψηλό κόστος και τη μεγαλύτερη διάρκεια διεξαγωγής της εξέτασης. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη ως πρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο σε εγκύους ασθενείς, εάν το υπερηχογράφημα δεν είναι διαγνωστικό.

Ο νεφρικός κωλικός είναι ένας από τους πιο βασανιστικούς τύπους πόνου και ο έλεγχος του είναι απαραίτητος. Τα ναρκωτικά και τα παρεντερικά χορηγούμενα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι αποτελεσματικά, με τα δεύτερα προτιμότερα γιατί προκαλούν λιγότερες παρενέργειες. Οι περισσότεροι λίθοι περνούν αυτόματα, ειδικά οι μικρότεροι από 5 mm. Όπως φαίνεται από πρόσφατη μετα-ανάλυση, η χορήγηση α- αποκλειστών (π.χ. ταμσουλοσίνης 0,4 mg μία φορά την ημέρα) μπορεί να διευκολύνει αποτελεσματικά τη διέλευση λίθων διαμέτρου 5-10 mm.

### Τύποι Λίθων

Σχεδόν το 90% των λίθων στους ασθενείς με σχηματισμό λίθου για πρώτη φορά περιέχουν ασβέστιο, πιο συχνά με τη μορφή οξαλικού ασβεστίου. Άλλοι τύποι λίθων, όπως αυτοί από ουρικό οξύ, λίθοι κυστίνης και στρουβίτη, είναι πολύ λιγότερο συνηθισμένοι. Ωστόσο, αυτοί οι τύποι λίθων αξίζουν επίσης ιδιαίτερη προσοχή επειδή οι υποτροπές είναι συχνές.

### Παθογένεση

#### Παθοφυσιολογία

Οι συγκεντρώσεις ασβεστίου, οξαλικών και άλλων διαλυμένων ουσιών στα ούρα που επηρεάζουν τον σχηματισμό λίθων είναι αρκετά υψηλές ώστε να οδηγούν σε σχηματισμό κρυστάλλων στα ούρα των περισσότερων ατόμων, αυτό όμως προφανώς δεν συμβαίνει. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται *υπερκορεσμός*. Οι ουσίες στα ούρα που εμποδίζουν το σχηματισμό κρυστάλλων ονομάζονται *αναστολείς*. Ο πιο σημαντικός κλινικά αναστολέας είναι το κιτρικό οξύ, το οποίο δρα δεσμεύοντας κατιόντα ασβεστίου στα ούρα και μειώνοντας το ελεύθερο ασβέστιο που είναι διαθέσιμο για σύνδεση με οξαλικά ή φωσφορικά ανιόντα. Εάν ο υπερκορεσμός είναι αρκετά υψηλός ή αν υπάρχουν ανεπαρκείς αναστολείς, εμφανίζεται κατακρήμνιση με προκύπτουσα κρυσταλλουρία.

Οι λίθοι με βάση το ασβέστιο έχουν πολυπαραγοντική αιτιολογία. Παραδοσιακά, πιστεύεται ότι ο σχηματισμός λίθων συμβαίνει από (1) σχηματισμό

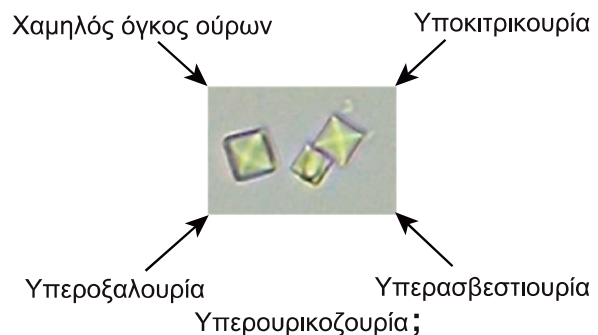
κρυστάλλου στο νεφρικό σωληνάριο, ακολουθούμενο από (2) σύνδεση του κρυστάλλου στο σωληναριακό επιθήλιο, συνήθως στην άκρη της θηλής, και (3) ανάπτυξη του προσκολλημένου κρυστάλλου με εναπόθεση πρόσθετου κρυσταλλικού υλικού. Ωστόσο, φαίνεται ότι το αρχικό συμβάν συμβαίνει όταν εναποτίθεται φωσφορικό ασβέστιο στο μυελικό διάμεσο χώρο. Το φωσφορικό ασβέστιο στη συνέχεια αποσθρώνεται μέσω του επιθηλίου των νεφρικών θηλών, πάνω στο οποίο στη συνέχεια εναποτίθεται οξαλικό ασβέστιο.

Το υπόλοιπο αυτού του κεφαλαίου συνοψίζει τον ρόλο της σύστασης των ούρων, της διατροφής και του τρόπου ζωής, και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων στο σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου, εκτός εάν αναφέρεται άλλου τύπου λίθου.

### Παράγοντες Κινδύνου από τα Ούρα

Οι παράγοντες που περιέχονται στα ούρα και αυξάνουν τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων οξαλικού ασβεστίου είναι οι υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και οξαλικών, ενώ υψηλότερη συκέντρωση κιτρικού και υψηλότερος συνολικός όγκος ούρων μειώνουν τον κίνδυνο, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 45.2**. Αν και η υψηλότερη συκέντρωση ουρικού οξέος στα ούρα είχε υποτεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων από οξαλικό ασβέστιο, μεγαλύτερες μελέτες δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν αυτό το εύρημα.

Η παραδοσιακή προσέγγιση για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου βασίζεται στην απέκκρισή τους στα ούρα 24ώρου. Οι τιμές αναφοράς για τους παράγοντες αυτούς ποικίλλουν ανάλογα με το εργαστήριο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν παγκοσμίως αποδεκτά φυσιολογι-



**ΕΙΚΟΝΑ 45.2** Παράγοντες κινδύνου από τα ούρα που αυξάνουν τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων από οξαλικό ασβέστιο. Οι κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου (διένυδρου) φαίνονται στο κέντρο.