

Μεταβολικός έλεγχος λιθίασης στην παιδική ηλικία.

Σωτήριος Μπόγρης
MD PhD FEBU FEAPU

Χειρουργός Ουρολόγος Παίδων, Εφήβων
Προγεννητική Συμβουλευτική

Σε τι διαφέρει από των ενηλίκων

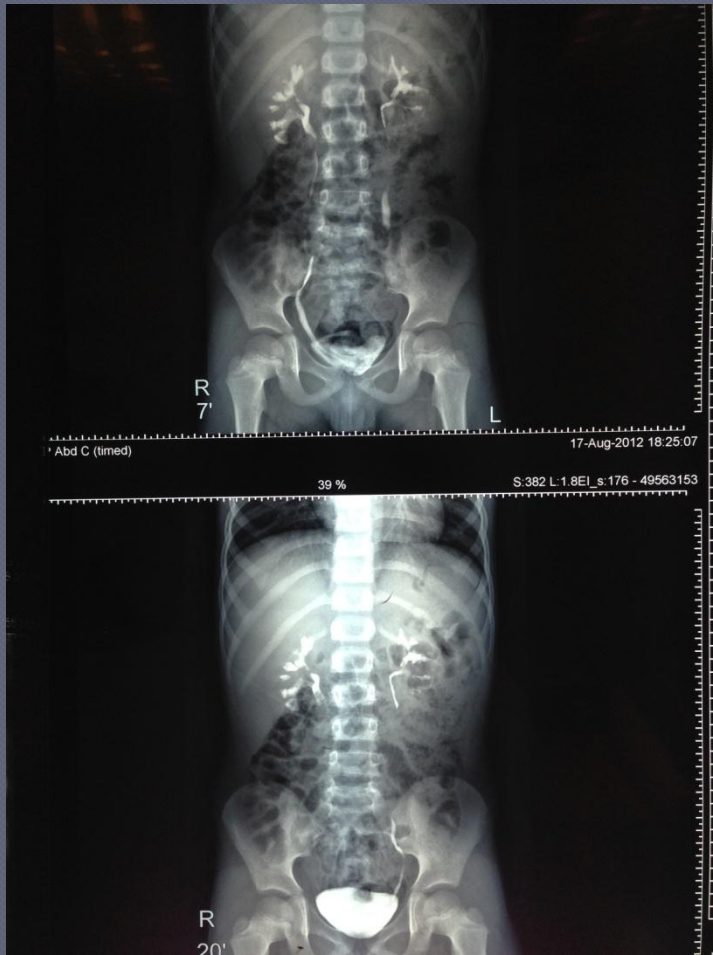
- Αιτιολογία
- Παρουσίαση
- Επιπολασμό
- Σύσταση

Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:2062–8.



Παράγοντες

- ◉ Κληρονομικότητα
- ◉ Ανατομικοί
- ◉ Μεταβολικοί
- ◉ Κοινωνικο-οικονομικοί
- ◉ Γεωγραφία (8% **TURKEY** νεφρική βλάβη)
- ◉ Κλίμα – διατροφικές συνήθειες
- ◉ Δηλητηρίαση ΚΙΝΑ



-
- Για την πλειοψηφία των παιδιατρικών περιστατικών λιθίασης η αιτιολογία είναι μια μεταβολική ανωμαλία.
 - 55-93%
 - Κληρονομικότητα (~ 40%)
 - Λοιμώξεις ουροποιητικού (10-36%)
 - Ανατομική (~ 10%)



-
- Συχνή Υποτροπή
 - Αναγκαιότητα διαγνωστικού ελέγχου
 - Μεταβολικός – ακτινολογικός
 - Πρώιμα

ΣΤΟΧΟΣ

- ◉ Εντόπιση ασθενών υψηλού κινδύνου για υποτροπή
- ◉ Αντιμετώπιση υποκείμενης μεταβολικής διαταραχής
- ◉ Πρόληψη υποτροπών

-
- Η διάγνωση μιας μεταβολικής πάθησης στα νεογνά και στα παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι δύσκολη

Αντίθετα

- Θεωρείται πιο επιτυχής σε παιδιά μεγαλύτερα παρά το γεγονός ότι μπορεί να αναγνωρίζεται αργά

Διαγνωστικός μεταβολικός έλεγχος

- ◉ Εργαστηριακές εξετάσεις (αίμα – ούρα)
- ◉ Ανάλυση λίθου
- ◉ Μεμονωμένα δείγματα – γεν. ούρων – μικροσκ. Ούρων
- ◉ Ποια ούρα και πως συλλέγονται
- ◉ Συλλογή 24ωρου – μόνο βραδινά
- ◉ Αγόρια – κορίτσια

Φυσιολογικές τιμές στα ούρα

Table 1 Normal values for urinary solute excretion.

Metabolite	Age	Random (mg/mg)	24-h (All ages)
Calcium	<12 mo	<0.81	<4 mg/kg
	1–3 y	<0.53	
	3–5 y	<0.40	
	5–7 y	<0.30	
	>7 y	<0.21	
Oxalate	0–6 mo	<0.28–0.26	<45 mg/1.73 m ²
	7–24 mo	<0.11–0.14	
	2–5 y	<0.08	
	5–14 y	<0.06–0.065	
	>16 y	<0.032	
Citrate	0–5 y	>0.20–0.42	>0.14 g/1.73 m ²
	>5 y	>0.14–0.25	
Cystine	1–6 mo	<0.112	<50 mg/1.73 m ²
	>6 mo	<0.038	
Uric acid	>2 y	<0.56 mg/dl per GFR	<815 mg/1.73 m ²
Magnesium	>2 y	>0.13	>0.8 mg/kg

GFR = glomerular filtration rate.

Σύσταση

Οξαλικό ασβέστιο
και / ή φωσφορικό ασβέστιο
Στρουβίτη
Κυστίνη
Ουρικό οξύ

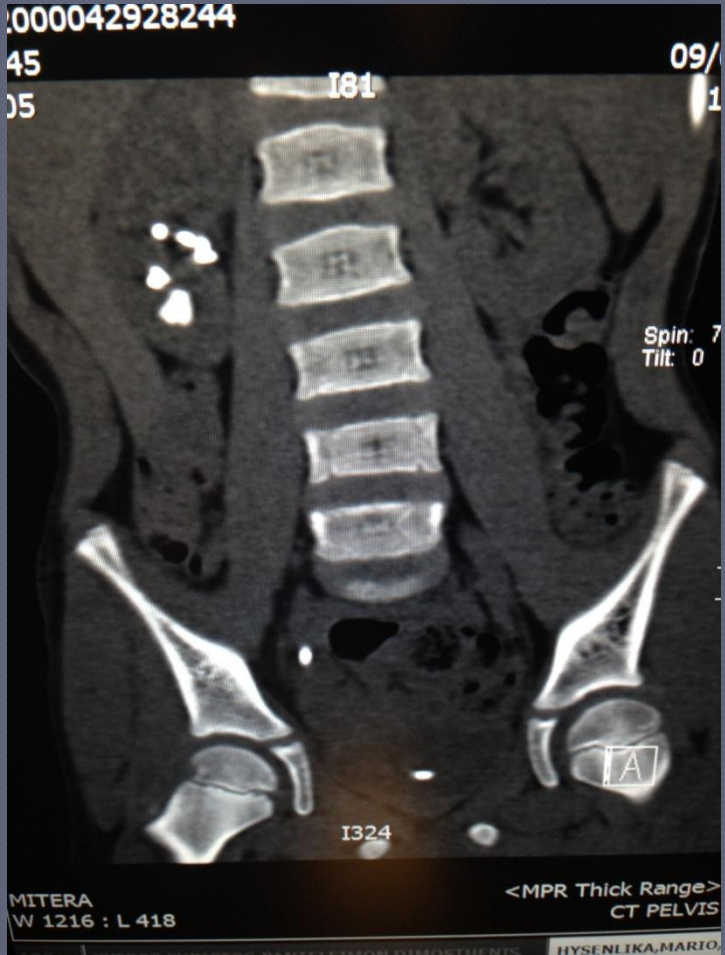
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΥΝΟΟΥΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΕΛΟΥΝ ΤΗ ΛΙΘΙΑΣΗ

Table 1 – Stone promoting and inhibiting factors

Promoting factors	Inhibiting factors
Calcium	Inorganic
Sodium	Citrate
Oxalate	Magnesium
Urate	Pyrophosphate
Cystine	Organic
Low urine pH	Tamm-Horsfall protein
Tamm-Horsfall protein	Urinary Prothrombin fragment 1
Low urine flow	Protease inhibitor: inter α inhibitor
	Glycosaminoglycans
	Osteopontin (Uropontin)
	Renal lithostathine
	Other Bikunin, Calgranulin
	High urine flow

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΛΙΘΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Κορεσμός-Υπερκορεσμός (K_{sp})
- Πυρηνοποίηση
- Αύξηση πυρήνα κρυστάλλου
- Συσσώρευση πυρήνων κρυστάλλου
- Συγκράτηση κρυστάλλου



-
- Οξαλικού ασβεστίου = Σχετικά με τον υπερκορεσμό είναι παρόμοιος με αυτό τον ενηλίκων
 - Φωσφορικού ασβεστίου = Υψηλότερος εξαιτίας του χαμηλού ουρικού οξέως και γιατί το pH ούρων είναι πιο υψηλό

-
- **ΟΛΟΙ** οι ασθενείς δικαιούνται και **ΠΡΕΠΕΙ** να υποβάλλονται σε διερεύνηση-μεταβολικό έλεγχο ανάλογα με το ιστορικό και το προφίλ του καθενός

EAU Guidelines 2012

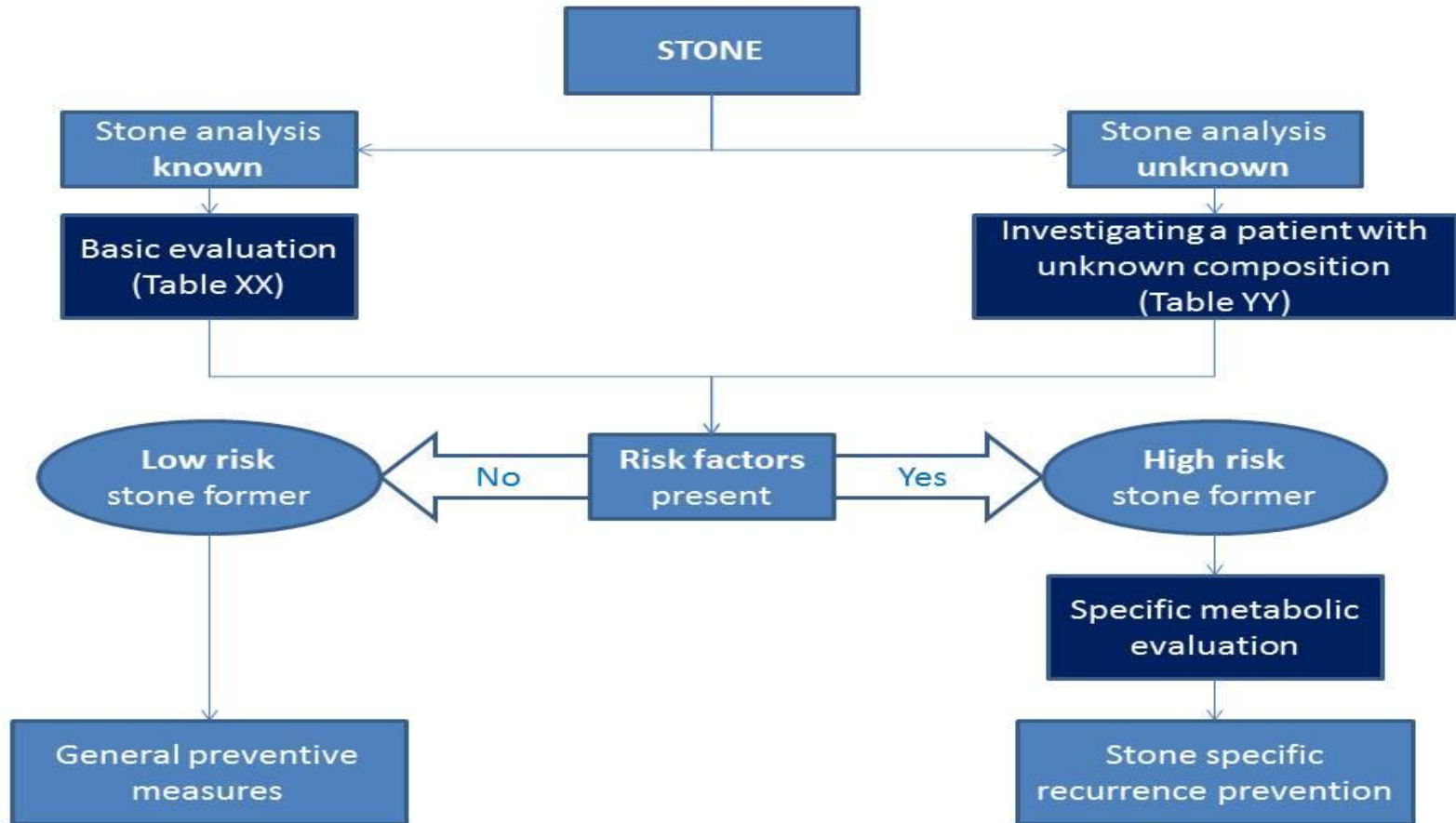
Όλοι οι ασθενείς, μετά την απομάκρυνση του λίθου που είχαν, θα πρέπει να κατηγοριοποιούνται σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου.

Οι χαμηλού κινδύνου ακολουθούν γενικά μέτρα προφύλαξης, ενώ οι υψηλού κινδύνου υποβάλλονται σε εκτεταμένο μεταβολικό έλεγχο.

Διερεύνηση χρονικά

- Απαιτείται (ιδανικά) ο άρρωστος να είναι ελεύθερος λίθου.
- Φυσιολογική δίαιτα
- Απουσία αιματουρίας
- Απουσία απόφραξης ουροποιητικού
- Μεσοδιάστημα 2-4 εβδομάδων από προηγούμενη ESWL ή ενδοουρολογική επέμβαση
- 4-8 εβδομάδες για παιδιά

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΛΙΘΙΑΣΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ-ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΛΙΘΙΑΣΗΣ

- Οικογενειακό ιστορικό – Παιδιά - Έφηβοι- Άνδρες- Παχυσαρκία
- Υποτροπιάζουσα λιθιασική νόσος
- Αυξημένο λιθιασικό φορτίο – Ουρική λιθίαση
- Μονόνεφρος - Πολυκυστική νόσος- Φλεγμονώδης λιθίαση
- Υπερπαραθυρεοειδισμός, σαρκοείδωση, νεφρασβέστωση ουρική αρθρίτιδα, νόσοι γαστρεντερικού(Crohn)
- Χρόνια λοίμωξη ουροποιητικού, οστεοπόρωση
- Κυστινουρία, 1παθής υπεροξαλουρία, νεφροσωληναριακή οξέωση, ξανθινουρία, κυστική ίνωση
- Ανωμαλίες ουροποιητικού πχ. ΠΟΣ, σπογγοειδής νεφρός, ουρητηροκήλη, ΚΟΠ, πεταλοειδής νεφρός, εκκόλπωμα κάλυκα, στένωμα ουρητήρα, βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας.

ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Ατομικό ιστορικό :
 - Παθήσεις γαστρ/κού
 - Χειρ/κές επεμβάσεις (Short bowel syndrome)
 - Σαρκοείδωση-Υπερπαραθυρεοειδισμός
 - Υπέρταση-Διαβήτης-Μεταβολικό Σύνδρομο
 - Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
 - Νεφρασβέστωση
 - Ανωμαλίες ουροποιητικού

ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- ◉ Οικογενειακό ιστορικό
 - Πολυκυστική νόσος νεφρών
 - Νεφρική σωληναριακή οξέωση
- ◉ Κοινωνικό ιστορικό
 - Θερμά κλίματα
 - Υδάτινοι πόροι

ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ιστορικό διατροφής

- Αυξημένη πρόσληψη άλατος, ασβεστίου, οξαλικών
- Προσλαμβανόμενα υγρά ημερησίως
- Αυξημένη πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών
- Διατροφικά προγράμματα
- Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών
- Αναψυκτικά

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Χημική ανάλυση του λίθου
 - Κρυσταλλογραφία με ακτίνες X
 - Υπέρυθρος φασματοσκοπία
 - Χημική ανάλυση ??
- Έμμεση εκτίμηση σύστασης λίθου
 - Ακτινοσκιερότητα - Ακτινοδιαπερατότητα
 - Καλλιέργεια ούρων (μικρόβια)
 - Γενική ούρων (pH , κρύσταλλοι, nitroprusside test)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Αιματολογικός έλεγχος

- Ca, Na, K
- Κρεατινίνη, ουρία
- Ουρικό οξύ
- Παραθορμόνη
- 25-υδροξύ-vit D

- ◉ Εξετάσεις ούρων

- Γενική ούρων : pH, λευκοκύτταρα, νιτρικά, ερυθροκύτταρα, ειδικό βάρος, κρύσταλλοι, test νιτροπρωσσικού Na ?,
- Καλλιέργεια ούρων

ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Συλλογή ούρων 24ώρου (απαιτούνται 2 δείγματα τουλάχιστον)
 - Όγκος ούρων
 - Κρεατινίνη
 - Ca, Mg, P, Na, K
 - pH
 - Κιτρικά
 - Οξαλικά
 - Ουρικό οξύ

ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

- Επανάληψη της συλλογής ούρων 24ώρου 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας
- Επανάληψη 1 φορά το χρόνο εφόσον έχει επέλθει ομαλοποίηση των παραμέτρων
- Χρήση HCL ως συντηρητικό.....
- Χρήση βορικού οξέως
- Χρήση 5% ισοπροπανόλη
- Φύλαξη ούρων σε θερμοκρασία <8C

** συνεννόηση με το εργαστήριο**

Φυσιολογικές τιμές παραμέτρων ούρων

Urinary Parameters	Reference ranges and limits for medical attention
pH	Constantly > 5.8
	Constantly > 7.0
	Constantly \leq 5.8
Specific weight	> 1.010
Creatinine	7-13 mmol/day females
	13-18 mmol/day males
Calcium	> 5.0 mmol/day
	\geq 8.0 mmol/day
Oxalate	> 0.5 mmol/day
	0.45-0.85 mmol/day
	\geq 1.0 mmol/day
Uric acid	> 4.0 mmol/day (women), 5 mmol/day (men)
Citrate	< 2.5 mmol/day
Magnesium	< 3.0 mmol/day
Inorganic phosphate	> 35 mmol/day
Ammonium	> 50 mmol/day
Cystine	> 0.8 mmol/day

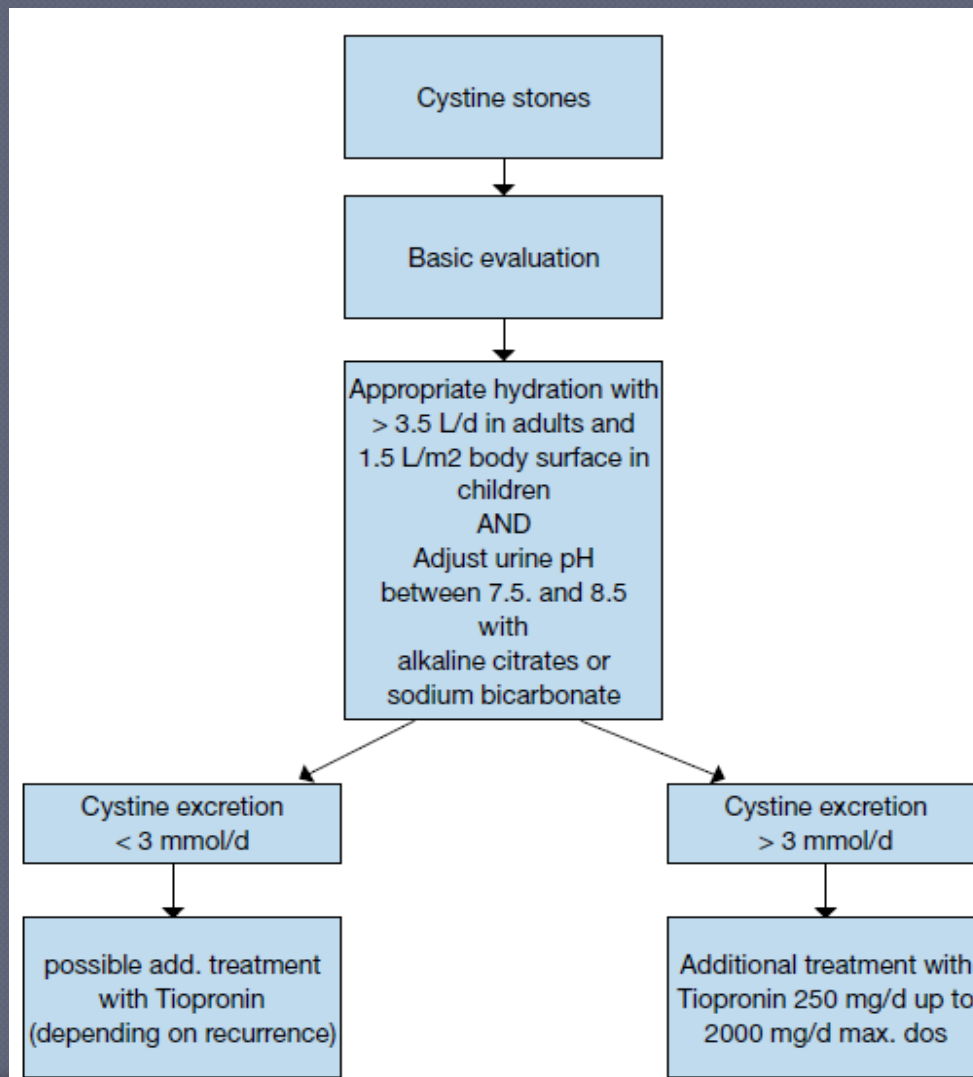
Φυσιολογικές τιμές παραμέτρων αίματος

Blood parameter	Reference range	
Creatinine	20-100 $\mu\text{mol/L}$	
Sodium	135-145 mmol/L	
Potassium	3.5-5.5 mmol/L	
Calcium	2.0-2.5 mmol/L (total calcium)	
	1.12-1.32 mmol/L (ionised calcium)	
Uric acid	119-380 $\mu\text{mol/L}$	
Chloride	98-112 mmol/L	
Phosphate	0.81-1.29 mmol/L	
Blood gas analysis	pH	7.35-7.45
	pO_2	80-90 mmHg
	pCO_2	35-45 mmHg
	HCO_3	22-26 mmol/L
	BE	± 2 mmol/L

ΛΙΘΙΑΣΗ ΚΥΣΤΙΝΗΣ

- 1-2% του συνόλου των λίθων σε ενήλικες και 6-8% σε παιδιά
- Διάγνωση με ανάλυση λίθου, 20-25% ανεύρεση των κλασσικών εξάγωνων κρυστάλλων, τεστ νιτροπρουσίδης 72% ευαισθησία και 95% ειδικότητα
- Απέκκριση κυστίνης στα ούρα 24ώρου > 30mg/d επιβεβαιώνει τη διάγνωση, επί απουσίας λίθου

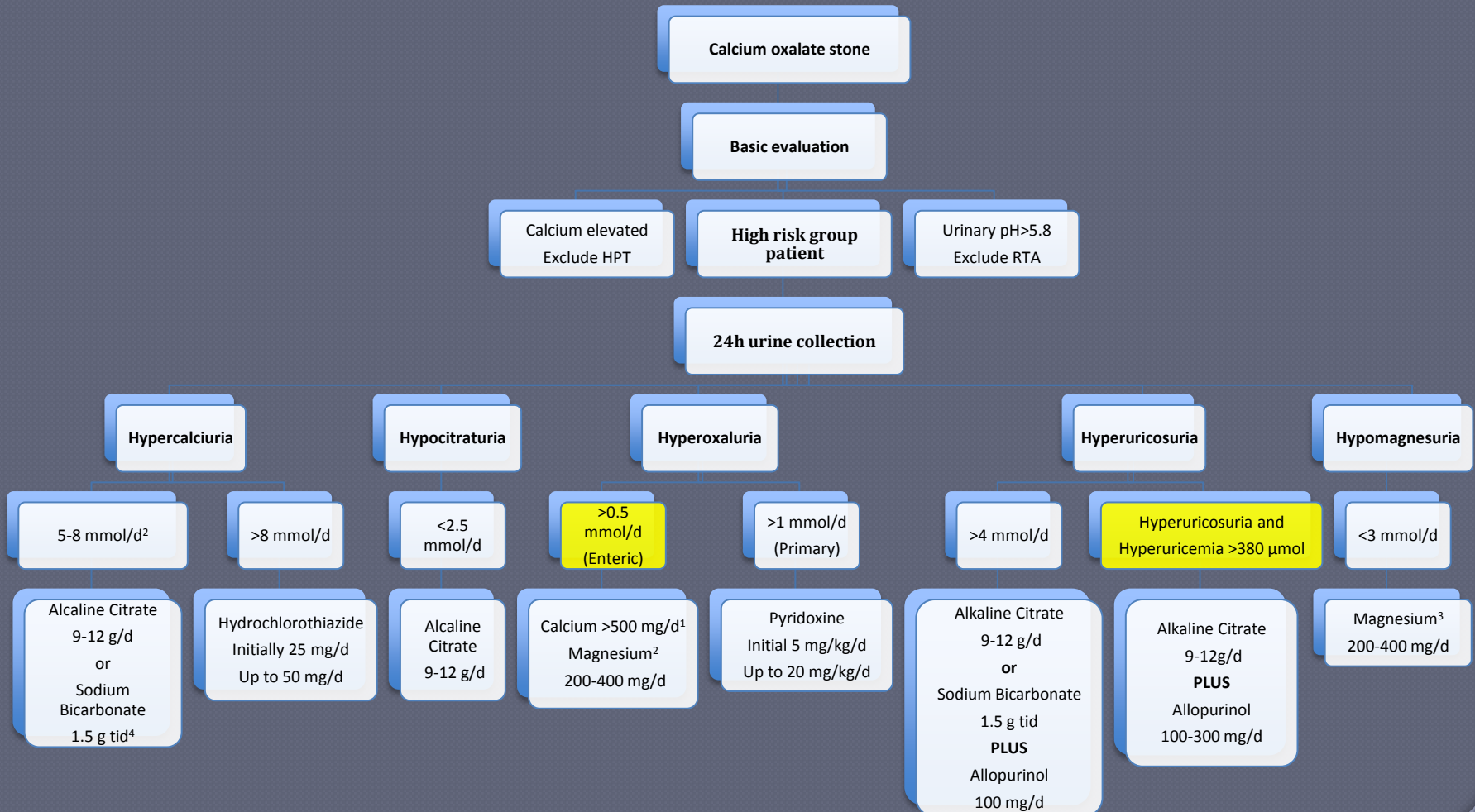
ΛΙΘΙΑΣΗ ΚΥΣΤΙΝΗΣ



Συστάσεις για την αντιμετώπιση των λίθων κυστίνης

Therapeutic measures	LE	G R
Urine dilution High fluid intake recommended so that 24-h urine volume exceeds 3 L. Intake should be ≥ 150 mL/h.	3	B
Alkalinisation For cystine excretion < 3 mmol/day: potassium citrate 3–10 mmol 2 or 3 times daily, to achieve pH 7.5 – 8,5	3	B
Complex formation with cystine For patients with cystine excretion > 3 mmol/day, or when other measures are insufficient: tiopronin, 250–2000 mg/day. Captopril, 75–150 mg /d, remains a second-line option if tiopronin is not feasible or unsuccessful.	3	B

Λιθίαση οξαλικού Ca



Λιθίαση οξαλικού Ca - Υπομαγνησιουρία

- Το Mg αποτελεί ισχυρό αναστολέα της λιθίασης ασβεστίου
- Λόγω ελαττωμένης πρόσληψης ή ελαττωμένης εντερικής απορρόφησης **Short bowel syndrome**

Διάγνωση : $< 3\text{mmol} / \text{d}$

Λιθίαση οξαλικού Ca - Υποκιτρακουρία

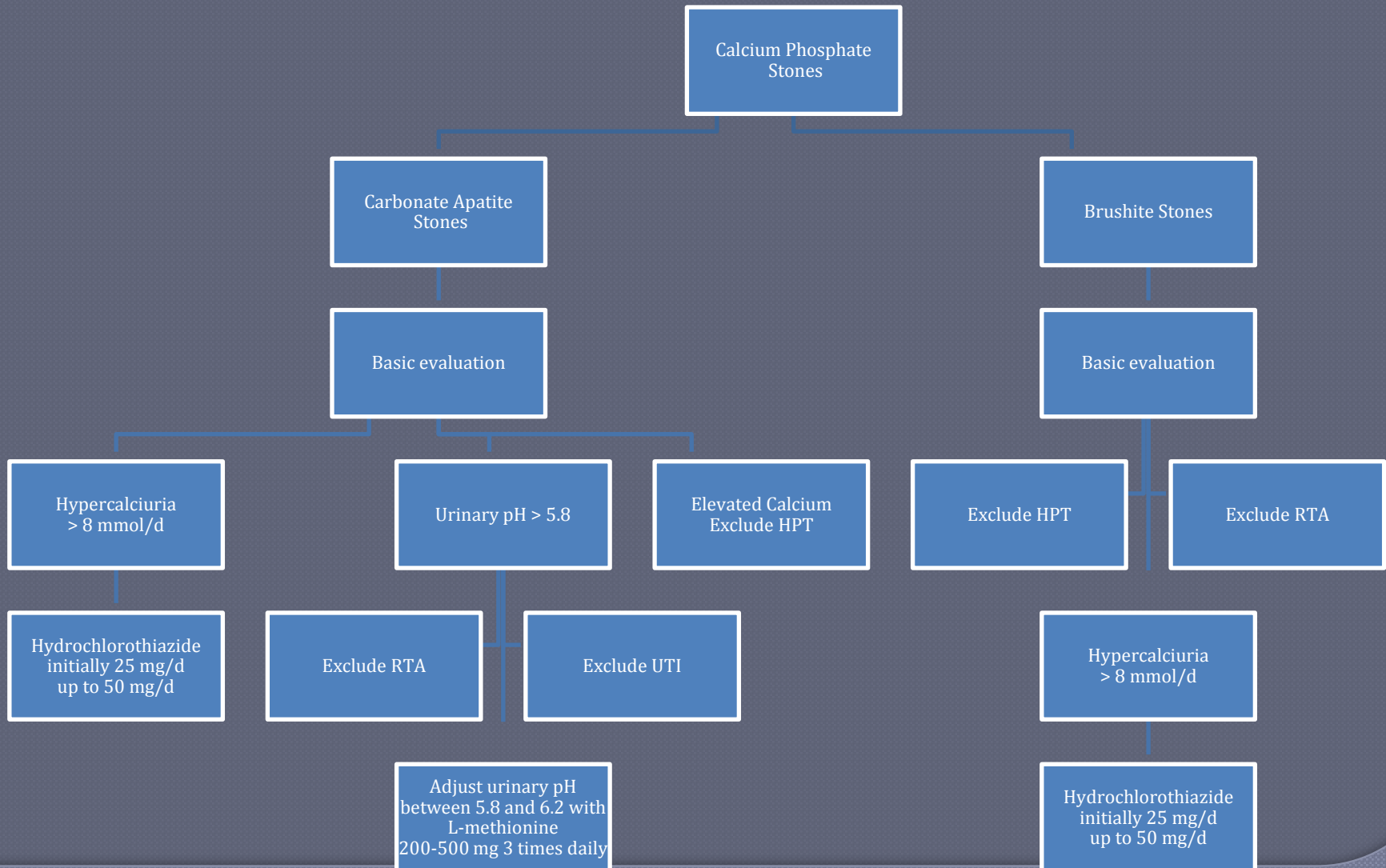
- Τα κιτρικά ελαττώνουν τον υπερκορεσμό των ούρων σε άλατα Ca
- Ιδιοπαθής ή λόγω υποκαλιαιμίας και μεταβολικής οξέωσης

Διάγνωση : < 2,5 mmol / d

Λιθίαση οξαλικούCa - Υπερουρικοζουρία

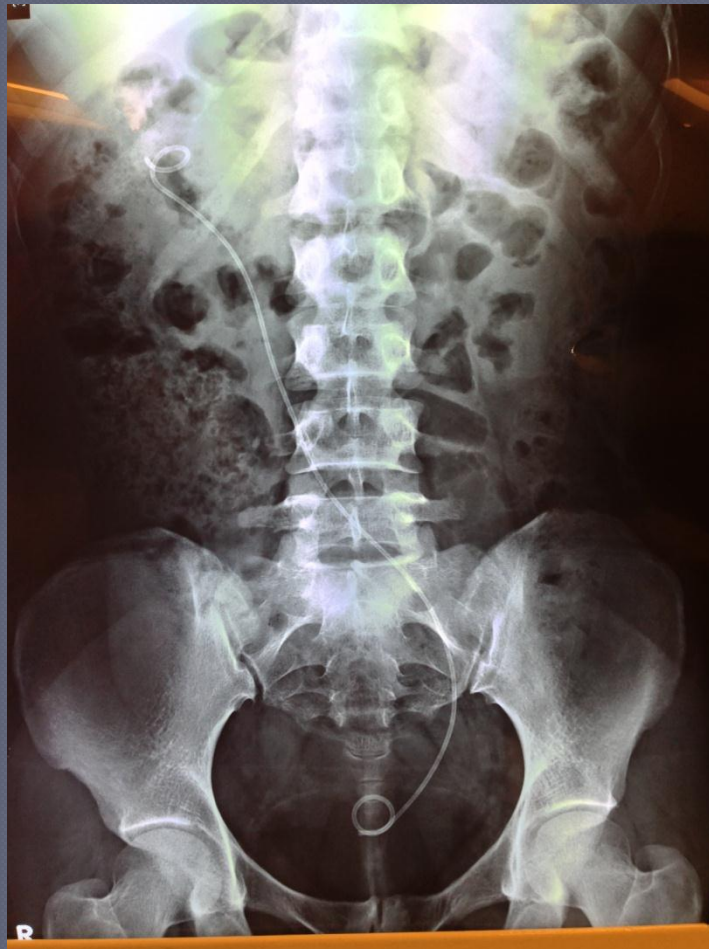
- Ουρική διάθεση ή αυξημένη αποβολή ουρικού στα ούρα
- Συνυπάρχουσα υπερουριχαιμία
αλλοπουρινόλη 100-300 mg/d +
αλκαλοποίηση
- > 4mmol/d
Αλκαλοποίηση 9-12mg/d
Διττανθρακικό Na + αλλοπουρινόλη 100mg

Λιθίαση φωσφορικού Ca

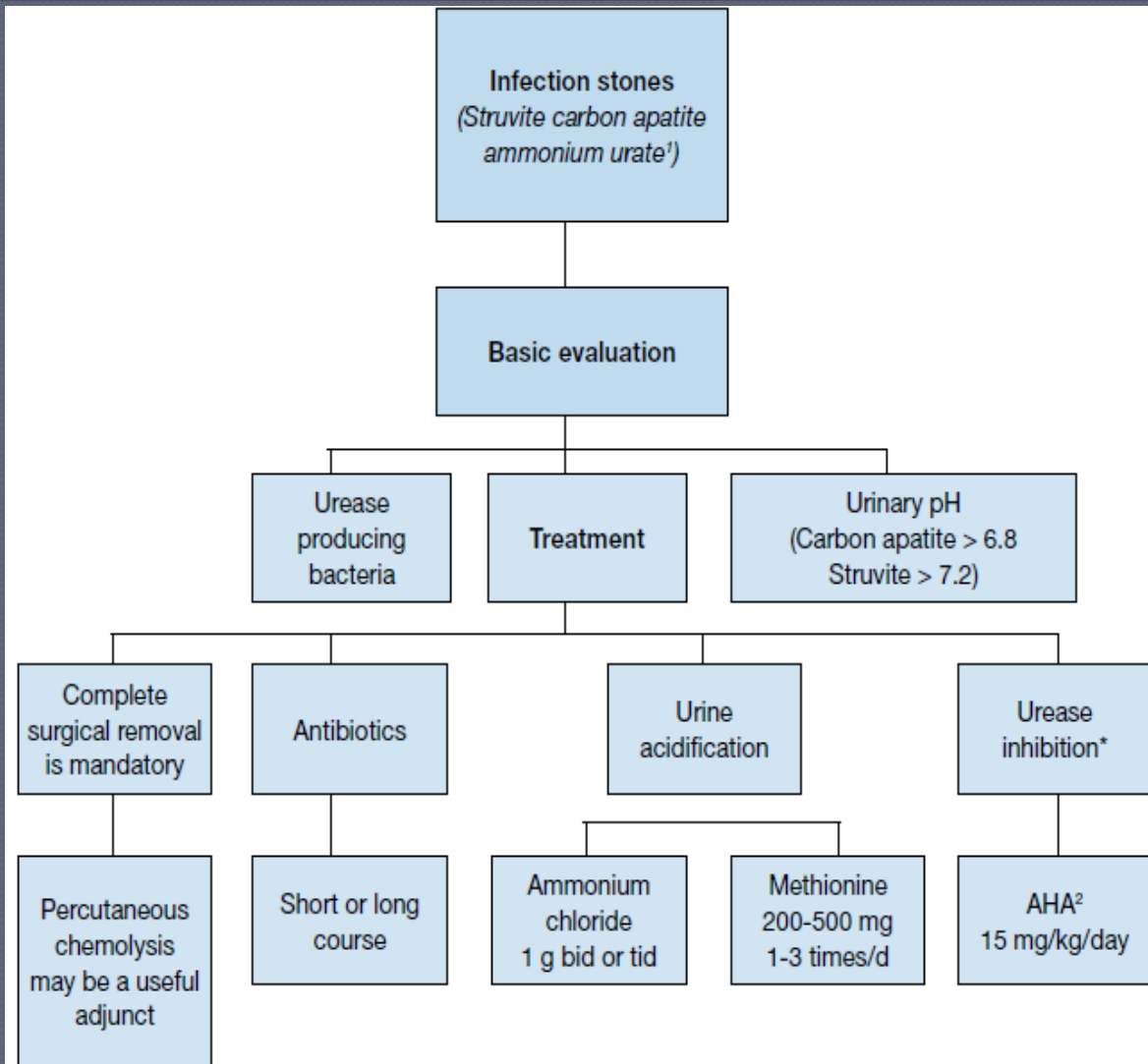


ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΛΙΘΙΑΣΗ

- 2-15% των λίθων
- Δημιουργία *de novo* ή σε προυπάρχοντες λίθους
- Στρουβίτης, ουρικό αμμώνιο, υδρόξυαπατίτης
- Μικρόβια που διασπούν την ουρία σε κ/α ούρων
- pH > 7,2
- Συνήθως πρωτέας



ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΛΙΘΙΑΣΗ



Διερεύνηση ασθενών με λίθους αγνώστου αιτιολογίας

Investigation	Rationale for investigation
Medical history	<ul style="list-style-type: none">• Stone history (former stone events, family history)• Dietary habits• Medication chart
Diagnostic imaging	<ul style="list-style-type: none">• Ultrasound in case of a suspected stone• Unenhanced helical CT• (Determination of Hounsfield units provides information about the possible stone composition)
Blood analysis	<ul style="list-style-type: none">• Creatinine• Calcium (ionised calcium or total calcium + albumin)• Uric acid
Urinalysis	<ul style="list-style-type: none">• Urine pH profile (measurement after each voiding, minimum 4 times daily)• Dipstick test: leukocytes, erythrocytes, nitrite, protein, urine pH, specific weight• Urine culture• Microscopy of urinary sediment (morning urine)• Cyanide nitroprusside test (cystine exclusion)

ΤΟΜΟΣ
ΕΙΣ ΜΝΗΜΗΝ ΚΑΘΗΓΗΤΟΥ
ΖΑΝΝΗ ΚΑΪΡΗ
(1897 - 1962)

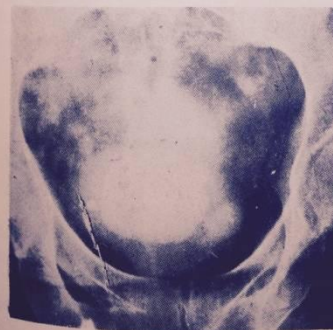
ΤΗΝ ΕΚΤΥΠΩΣΙΝ ΕΠΕΜΕΛΗΘΗ Ο ΓΕΝΙΚΟΣ
ΓΡΑΜΜΑΤΕΥΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙ-
ΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΡ. ΣΠΥΡ. ΝΑΟΥΜΙΔΗΣ

ἀκτινογραφίαν, ὅστις ἀπετέλει τὸ περιεχόμενον τῆς διογνώσεως. Κατόπιν τούτου
πειθόμεθα ὅτι δὲν πρόκειται περὶ νεοπλάσματος ἀλλὰ περὶ σφρητηροκίλης ἀριστε-
ρᾶ μετὰ λιθίασεως, δι' ἣ καὶ διανοίγοντες εὐρέως τὸν σάκκον καθετηριάζομεν διὰ



Εἰκὼν 5. (περίπτωσης 3η) Ἄπλη ἀκτινογραφία εἰς τὴν ὁποίαν ἀπει-
κονίζεται ἡ λιθίασις τῆς κύστεως.

σωλήνος ἐκ πολυθυλενίου τὸν σφρητήρα πρὸς τὰ ἄνω. Ἐπειδὴ ὁ καθετηριασμός
προσφύει εἰς ἀπόλυτον κώλυμα εἰς ὕψος 10 ἐκ. μ ἀπὸ τοῦ στομίου, ἀναγκασό-
μεθα ὅπως διὰ χαμηλῆς πλαγίης τομῆς ἀποαλύψομεν ἐξωπεριτοναϊκῶς τὸν ἀριστε-



Εἰκὼν 5α. (περίπτωσης 3η):
Ἄπλη ἀκτινογραφία, εἰς ἣν πλὴν
τοῦ μεγάλου λίθου ἀπεικονίζε-
ται ἀριστερόθεν αὐτοῦ ἕτερος
μικρότερος.

Ευχαριστώ