

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νεφρολιθίαση Διάγνωση και προσπέλαση από τον ειδικό και το μη ειδικό γιατρό

Η νεφρολιθίαση είναι σχετικά συνήθης νόσος, συχνότερη στη λευκή φυλή και στους άνδρες. Οι κύριοι τύποι ουρολίθων αποτελούνται από οξαλικό ή φωσφορικό ασβέστιο (80%), ουρικό, στρουβίτη και κυστίνη. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάσουν κωλικό νεφρού ή άτυπα συμπτώματα ή επιπλοκές (όπως απόφραξη), οι οποίες χρειάζονται παρέμβαση των ειδικών γιατρών. Σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο μονήρη λίθο χωρίς παράγοντες κινδύνου ή με ελαφρά νόσο, μπορεί να διενεργηθεί και από μη ειδικό γιατρό ο στοιχειώδης διαγνωστικός έλεγχος, που περιλαμβάνει λήψη ιστορικού με αναζήτηση παραγόντων κινδύνου για δημιουργία λίθων, ακτινολογικό έλεγχο, εξετάσεις ούρων, βιοχημικές εξετάσεις αίματος και ανάλυση λίθου, εάν υπάρχει. Στη λήψη ιστορικού μπορεί να αποκαλυφθεί οικογενειακό ιστορικό λιθίασης, υποκείμενη πάθηση που προδιαθέτει για λιθίαση (όπως ουρική αρθρίτιδα) ή τρόπος ζωής ευνοϊκός για σχηματισμό λίθων (επάγγελμα, διαιτητικές συνήθειες, κατανάλωση υγρών, λήψη φαρμάκων). Η ελικοειδής αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό θεωρείται σήμερα η μέθοδος αναφοράς στην ακτινολογική διάγνωση και μπορεί να αναδείξει τον τύπο των λίθων, τη θέση τους και το βαθμό της απόφραξης. Η ενδοφλέβια πυελογραφία, που έχει περιορισμένη εφαρμογή λόγω δυνητικών επιπλοκών, είναι χρήσιμη στην ανάδειξη ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού και στη διάγνωση του σπογγώδους νεφρού. Η απλή ακτινογραφία νεφρών-ουρητήρα-κύστης, σε συνδυασμό με το υπερηχογράφημα –εξέταση επιλογής κατά την εγκυμοσύνη– βοηθούν στην παρακολούθηση των ασθενών. Αλκαλικό pH ούρων >7,5 είναι συμβατό με φλεγμονώδη λιθίαση, ενώ pH <5,5 ευνοεί ουρική λιθίαση. Ειδικό τύποι κρυστάλλων στο ίζημα των ούρων μπορούν να δώσουν στοιχεία ως προς τη σύσταση των λίθων. Υπερασβεστιαμία καθιστά αναγκαία τη μέτρηση της παραθορμόνης ορού για τη διάγνωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Χαμηλή συγκέντρωση διττανθρακικών πλάσματος είναι ενδεικτική άπω νεφροσωληνιακής οξέωσης ή χρόνιας διάρροιας. Οι διαθέσιμοι λίθοι πρέπει να αναλύονται για να προσδιορίζεται η σύστασή τους σε κρυστάλλους, ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο είδος θεραπείας. Σε ομάδες μέτριου ή υψηλού κινδύνου συνιστάται εκτενέστερος μεταβολικός έλεγχος από ειδικό γιατρό, με δύο ή τρεις συλλογές ούρων 24ώρου στα πλαίσια εξωτερικού ιατρείου, τουλάχιστον 2–3 μήνες μετά από οξύ επεισόδιο. Υπερασβεστιουρία, υπερουρικοζουρία, υπεροξαλουρία και υποκιτρικουρία είναι πιθανές υποκείμενες αιτίες λιθιασικής νόσου. Η απόφαση για πλήρη αξιολόγηση με συλλογές ούρων 24ώρου πρέπει να λαμβάνεται σε συνεργασία ιατρών και ασθενούς, αφού ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο μονήρη λίθο και ασθενείς με πολλούς υποτροπιάζοντες λίθους έχουν τους ίδιους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου και την ίδια σοβαρότητα της νόσου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η νεφρολιθίαση είναι πάθηση που άπτεται κυρίως των

ειδικοτήτων Νεφρολογίας και Ουρολογίας, ενδιαφέρει όμως και γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας, παθολόγους και ενδοκρινολόγους. Πρόκειται για πάθηση αρκετά επίπονη, με έντονα συμπτώματα, υποτροπές, επιθετικές

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(6):729–741
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(6):729–741

Μ. Σονικιάν,¹
Π. Μεταξάκη,¹
Δ. Παπαβασιλείου,²
Ι. Σκαράκης³

¹Νεφρολογικό Τμήμα,

²Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «Α. Φλέμιγκ»

³Χημικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Αθήνας, Αθήνα

Nephrolithiasis: Diagnosis and approach by specialist and non specialist physicians

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ακτινολογική διάγνωση
Κωλικός νεφρού
Μεταβολικός έλεγχος
Νεφρολιθίαση
Σύσταση ουρολίθων

Υποβλήθηκε 26.3.2007
Εγκρίθηκε 5.10.2007

θεραπευτικές παρεμβάσεις, επανειλημμένες νοσηλείες, σοβαρό οικονομικό κόστος, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις από τη συντηρητική θεραπεία. Είναι σχετικά συχνή νόσος. Παρατηρείται στο 3–5% του γενικού πληθυσμού.¹ Είναι συχνότερη στους άνδρες (προσβάλλει 100 στους 100.000 άνδρες και 36 στις 100.000 γυναίκες) και στη λευκή φυλή. Η συχνότητά της αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας.² Ευθύνεται για ποσοστό 7–10% των εισαγωγών σε νοσοκομεία.³ Η νεφρολιθίαση είναι χρόνια νόσος, της οποίας ο επιπολασμός έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια.⁴ Προϋπόθεση για την επιτυχημένη αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης και την πρόληψη των υποτροπών της αποτελεί η συστηματική διαγνωστική προσέγγιση που στηρίζεται στην παθογένεια της νόσου.

1.2. Σύσταση ουρολίθων

Ανάλογα με τη σύστασή τους οι ουρολίθοι διακρίνονται ως ακολούθως:

- Λίθοι ασβεστίου: Αποτελούν το 80% των ουρολίθων. Κυρίως πρόκειται για λίθους οξαλικού ασβεστίου και λιγότερο συχνά φωσφορικού ασβεστίου, καθώς και ανθρακικού και θεικού ασβεστίου. Είναι απλοί ή πολλαπλοί ως προς τον αριθμό, απλοί ή και κοραλλιοειδείς ως προς το σχήμα, εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του ουροποιητικού και, σπάνια, στην ουροδόχο κύστη
- Λίθοι φωσφορικού μαγνησίου: Αυξάνονται γρήγορα σε μέγεθος και γίνονται κοραλλιοειδείς (στρουβίτης)
- Λίθοι ουρικού οξέος και αλάτων του (αμμωνίου, νατρίου): 5–10%
- Μεικτοί λίθοι: Οξαλικού και φωσφορικού ασβεστίου με ή χωρίς ανθρακικό ασβέστιο ή και εναμμόνιο φωσφορικό μαγνήσιο, ουρικού οξέος/άλατος και ασβεστίου (το 20% των ουρικών λίθων περιέχουν και οξαλικό ή φωσφορικό ασβέστιο)
- Λίθοι από άλλες οργανικές ενώσεις (κυστίνη, ξανθίνη, βλεννοπρωτεΐνη): Σπάνιοι
- Λίθοι φαρμακευτικών ουσιών (σουλφοναμίδης, τριαμτερένης, ινδιναβίρης κ.λπ.): Σπάνιοι.

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

2.1. Οξύ επεισόδιο

Η νόσος συνήθως εμφανίζεται με τη μορφή οξέος επεισοδίου, του «κωλικού νεφρού». Το επεισόδιο μπορεί να είναι πρωτοεμφανιζόμενο ή να αποτελεί υποτροπή μετά από προηγμένα επεισόδια και έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Πόνος: Αποδίδεται στην κίνηση του λίθου και στην προς αυτή απάντηση, δηλαδή στη μυϊκή συστολή (σπασμό) του ουρητήρα. Εμφανίζεται συνήθως με τη μορφή του κλασικού κωλικοειδούς άλγους, κατά ώσεις διάρκειας 20–60 min. Ως προς την ένταση, μπορεί να είναι ήπιος ή πολύ έντονος, ώστε να καταστήσει απαραίτητη την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο για παρεντερική θεραπεία. Η θέση του λίθου καθορίζει γενικά την εντόπιση του πόνου. Παρουσία λίθου στην πύελο ή στο ανώτερο τμήμα του ουρητήρα προκαλεί οσφυϊκό πόνο ή ευαισθησία, ενώ επί λίθου στην κατώτερη μοίρα του ουρητήρα υπάρχει αντανάκλαση του πόνου στα γεννητικά όργανα. Πολλοί ασθενείς καταλαβαίνουν το πέρασμα του λίθου από την πύελο στον ουρητήρα. Εάν ο λίθος δεν κινείται, η θέση του πόνου δεν μπορεί να καθοριστεί με βεβαιότητα και εγείρονται προβλήματα διαφορικής διάγνωσης.

Ο πόνος μπορεί να συνοδεύεται από:

- Αιματουρία, μακροσκοπική ή μικροσκοπική: Είναι η χαρακτηριστικότερη εκδήλωση που συνοδεύει τον ετερόπλευρο οσφυϊκό πόνο της νεφρολιθίασης. Μικροσκοπική αιματουρία διαπιστώνεται σε ποσοστό 95% στη γενική ούρων που διενεργείται μέσα στο πρώτο 24ωρο από τον κωλικό της νεφρολιθίασης. Εντούτοις, μπορεί να απουσιάζει σε ποσοστό 10–30%.⁶
- Ναυτία, εμέτους
- Δυσουρικά ενοχλήματα και επείγον αίσθημα έπειξης προς ούρηση: Εμφανίζονται όταν ο λίθος εισέρχεται στην ουροδόχο κύστη ή στην ουρήθρα.

Ο νεφρικός κωλικός λόγω λίθου πρέπει να διαφοροδι-αγιγνώσκειται από:

- Οξύ κοιλιακό άλγος/οξύ αποφρακτικό ειλέο (συνήθως δεν ανευρίσκεται αιματουρία)
- Διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής
- Έκτοπη κύηση (βοηθούν το υπερηχογράφημα πυέλου και η δοκιμασία ελέγχου [test] κύησης)
- Ενδονεφρική αιμορραγία στα πλαίσια καρκίνου νεφρού με θρόμβους στον ουρητήρα
- Προσποητό πόνο με αυτοπροκαλούμενη αιματουρία σε έδαφος ψυχικής διαταραχής (σπανιότατα).⁷

Ο ασθενής μπορεί να αποβάλει λίθο κατά την ούρηση, οπότε δεν υπάρχουν διαγνωστικά προβλήματα.

Άλλοτε, η νόσος είναι ασυμπτωματική και διαπιστώνεται σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο, με παρουσία μονήρους ή πολλαπλών λίθων. Οι κοραλλιοειδείς λίθοι, μάλιστα, δεν

προκαλούν συνήθως συμπτώματα, εκτός και αν αποσπαστούν συγκρίματα και περάσουν στον ουρητήρα.

Τέλος, μπορεί να εμφανιστεί με εικόνα μιας *επιπλοκής* της, δηλαδή με απόφραξη των ουροφόρων οδών, ουρολοίμωξη ή νεφρική ανεπάρκεια, όπως π.χ. επί αμφοτερόπλευρης κοραλλιοειδούς λιθίασης.

Η νεφρολιθίαση χαρακτηρίζεται ως *ενεργός νόσος* όταν υπάρχουν:

- Αποβολή λίθων ή λιθιασικών συγκριμάτων
- Αύξηση του μεγέθους γνωστών παλαιών λίθων
- Σχηματισμός νέων λίθων – υποτροπές.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ – ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΤΑΣΗ

Η διαγνωστική μελέτη περιλαμβάνει δύο σκέλη: (α) Σε πρώτη φάση, την προσπέλαση των οξέων επεισοδίων της νεφρολιθίασης και τυχόν επιπλοκών τους, με σκοπό την ανακούφιση του ασθενούς και την προφύλαξη από τυχόν επιπλοκές και από επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και (β) σε δεύτερη φάση, την προσπέλαση της χρονίας νόσου με περαιτέρω έλεγχο του ασθενούς, που απαιτεί βαθιά γνώση της παθογένειας και των αιτιών της νεφρολιθίασης και στοχεύει στη θεραπεία και την πρόληψη των υποτροπών της.

3.1. Διαγνωστική μελέτη οξέος επεισοδίου

Η προσπέλαση αυτή έχει κατά το μάλλον ή ήττον επειγόντα χαρακτήρα και μπορεί να γίνει και από μη ειδικό γιατρό.

Σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας⁸ περιλαμβάνει:

- Λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού
- Φυσική εξέταση με έμφαση στην αναζήτηση πυρετού και ευαισθησίας στην πλευροσπονδυλική γωνία και την κατώτερη κοιλιακή χώρα
- Γενική και καλλιέργεια ούρων
- Γενική αίματος
- Προσδιορισμό ηλεκτρολυτών (K, Na, Ca), ουρικού οξέος και κρεατινίνης ορού
- Ακτινογραφία νεφρών-ουρητήρων-κύστης (NOK) σε συνδυασμό με υπερηχογράφημα νεφρών ή ελικοειδή αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό, ενώ η ενδοφλέβια πυελογραφία –αν και μέθοδος αναφοράς παλιότερα– ενέχει κινδύνους και αποφεύγεται.⁸

Αξιολόγηση από ειδικούς γιατρούς (ουρολόγους ή και νεφρολόγους) πρέπει να γίνεται σε ανάγκη ειδικής αντιμετώπισης, δηλαδή σε:

- Λοίμωξη με απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας
- Σηπτική κατάσταση
- Επίμονη συμπτωματολογία πόνου ή και εμέτων, παρά τη θεραπευτική αγωγή
- Προϊούσα οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Απόφραξη σε μονήρη ή μεταμοσχευμένο νεφρό
- Αμφοτερόπλευρη απόφραξη.⁹

3.2. Διαγνωστική μελέτη χρονίας νόσου

Η αξιολόγηση μπορεί να είναι περιορισμένη ή πλήρης.

Η στοιχειώδης διαγνωστική μελέτη πάντοτε περιλαμβάνει λήψη ιστορικού για παράγοντες κινδύνου, κλινική εξέταση, εξετάσεις ούρων, συγκεκριμένες βιοχημικές εξετάσεις αίματος, τον κατάλληλο ακτινολογικό έλεγχο και χημική ανάλυση του λίθου, αν υπάρχει (πίν. 1).¹⁰ Η περιορισμένη αυτή αξιολόγηση μπορεί να γίνει, τουλάχιστον σε αρχική φάση, και από μη ειδικό γιατρό και αποσκοπεί στην αναζήτηση συγκεκριμένων υποκειμένων παθολογικών καταστάσεων, όπως ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η ουρική νόσος και η άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (υποκαλιαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση).^{8,10}

Στη λεπτομερή διαγνωστική μελέτη που γίνεται από τον ειδικό γιατρό, εκτός απ' όσα προαναφέρθηκαν, διενεργεί-

Πίνακας 1. Περιορισμένη διαγνωστική αξιολόγηση σε ειδικές περιπτώσεις νεφρολιθίασης.

Ιστορικό	Υποκείμενη πάθηση Φάρμακα Διαιτητικές συνήθειες
Εξετάσεις αίματος	K, Cl, HCO ₃ για άπω νεφροσωληναριακή οξέωση Ουρικό οξύ για ουρική νόσο Ca, λευκωματίνη για πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό Φωσφόρος για νεφρική απώλεια P Κρεατινίνη για εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας
Εξετάσεις ούρων	Γενική ούρων για pH, κρυστάλλους, πυοσφαίρια-μικροοργανισμούς Καλλιέργεια ούρων για ουρεολυτικά βακτηρίδια Ποιοτική εξέταση ούρων για κυστίνη
Ακτινολογικός έλεγχος	Απλή NOK για ακτινοσκερούς λίθους Ενδοφλέβια πυελογραφία για ακτινοδιαφανείς λίθους και ανατομικές ανωμαλίες
Ανάλυση λίθου	

ται πλήρης μεταβολικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων συλλογών ούρων 24ώρου.

Η έκταση της διαγνωστικής μελέτης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως από:

- Την εντόπιση του λίθου. Λίθοι που εντοπίζονται στον εγγύς ουρητήρα έχουν πιθανότητα μόνο 48% για αυθόρμητη κάθοδο, ενώ λίθοι της ουρητηροκυστικής συμβολής έχουν 79% πιθανότητα αυθόρμητης καθόδου και επομένως δυνατότητα χημικής ανάλυσης¹¹
- Το μέγεθος του λίθου. Η πιθανότητα αυθόρμητης καθόδου σε μικρούς λίθους διαμέτρου ~1 mm είναι περίπου 85%, σε λίθους 5–7 mm είναι 60%, ενώ λίθοι με διάμετρο ≥ 9 mm έχουν μόνο 25% πιθανότητα αυθόρμητης καθόδου και αποβολής. Το 95% των λίθων διαμέτρου < 5 mm αποβάλλονται μέσα σε 40 ημέρες, ενώ λίθοι με διάμετρο > 6 mm είναι βέβαια πιθανό να αποβληθούν μέσα σε 40 ημέρες, αλλά στο 50% των περιπτώσεων χρειάζονται ουρολογική παρέμβαση για την αφαίρεσή τους¹²
- Την ύπαρξη ή την απουσία συμπτωμάτων. Οι συμπτωματικοί ασθενείς έχουν πιθανότητα 50% για αυθόρμητη αποβολή του λίθου, ενώ στο 50% των περιπτώσεων θα χρειαστούν ουρολογική παρέμβαση που ενδεχομένως δεν θα είναι επεμβατική (λιθοτριψία)
- Την επαγγελματική ενασχόληση του ασθενούς, που καθορίζει πολλές φορές τη δυνατότητα ή μη λήψης άφθονων υγρών (π.χ. συχνά επαγγελματικά ταξίδια ή τοπικά εργαζόμενοι κ.λπ.)
- Τη συχνότητα των υποτροπών
- Την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για υποτροπές
- Την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού
- Τη σοβαρότητα και τον τύπο της νεφρολιθίασης
- Το εάν πρόκειται για πρώτο λίθο ή υποτροπή.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, σε ανεπίπλεκτη νεφρολιθίαση, δηλαδή όταν πρόκειται για πρώτο και μονήρη λίθο ασβεστίου σε ασυμπτωματικό ασθενή χωρίς υπολειμματικούς λίθους ή συγκρίματα και χωρίς παράγοντες κινδύνου για υποτροπές ή για ελαφρά υποτροπιάζουσα νόσο χωρίς υπολειμματικούς λίθους ή συγκρίματα και με μακρά διαστήματα ύφεσης μεταξύ των επεισοδίων, συστήνεται περιορισμένη διαγνωστική αξιολόγηση.^{8,13}

Τα επιχειρήματα που προβάλλονται από μερικούς¹⁴ είναι τα εξής:

- Υπάρχει 50% πιθανότητα αυθόρμητης αποβολής του

λίθου (και, άρα, χημικής του ανάλυσης)

- Δεν υπάρχει λόγος για αυξημένο οικονομικό κόστος, αφού δεν θα εφαρμοστεί εξειδικευμένη επεμβατική θεραπεία παρά μόνο συντηρητική
- Σε περίπτωση προβλήματος, υπάρχει δυνατότητα μη επεμβατικής θεραπείας, όπως η λιθοτριψία
- Οποιαδήποτε θεραπεία έχει κινδύνους εμφάνισης συμπτωμάτων και θνητότητα.

Εντούτοις, πάντα υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων είτε με είτε χωρίς θεραπεία, ανερχόμενη σε ποσοστό περίπου 30% στα 2½ χρόνια και σε ποσοστό περίπου 50% στα 5 χρόνια.¹⁵ Ομοίως, πάντα υπάρχει η πιθανότητα σχηματισμού δευτέρου λίθου, σε ποσοστό περίπου 15% σε ένα χρόνο, 35–40% στα 5 χρόνια και 50% στα 10 χρόνια.¹⁶ Επομένως, ακόμη και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς καθώς και οι ασθενείς με μονήρη λίθο που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά, έχουν τους ίδιους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και την ίδια σοβαρότητα νόσου με τους ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπές.¹⁷ Άρα, η απόφαση για την έκταση του ελέγχου πρέπει να ληφθεί σε συνεργασία ασθενούς-ιατρού.¹⁰

Λεπτομερής διαγνωστική μελέτη επιβάλλεται σε ασθενείς:^{8,18}

- Με πολλαπλούς λίθους κατά την πρώτη τους εξέταση
- Με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό νεφρολιθίασης ή άλλους παράγοντες κινδύνου
- Με ενεργό νόσο
- Με σοβαρό κίνδυνο υποτροπών, δηλαδή πιο συγκεκριμένα:
 - Σε λευκούς μεσήλικες με θετικό οικογενειακό ιστορικό
 - Σε άτομα της μαύρης φυλής
 - Σε άτομα με λιθίαση ουρικού οξέος, κυστίνης, φωσφορικού ασβεστίου ή στρουβίτη
 - Σε ασθενείς με χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα, ουρική αρθρίτιδα, οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα ή ουρολοιμώξεις
 - Σε άτομα χωρίς σοβαρούς παράγοντες κινδύνου αλλά που επιθυμούν να αλλάξουν διαιτητικές συνήθειες ή να λάβουν φάρμακα, αν είναι απαραίτητα.

4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

4.1. Στοιχεία ιστορικού

4.1.1. Οικογενειακό ιστορικό. Άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό νεφρολιθίασης έχουν 2,5 φορές περίπου

μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λίθων του ουροποιητικού συστήματος σε σύγκριση με άτομα με αρνητικό ιστορικό νεφρολιθίασης. Είναι πιθανόν η νεφρολιθίαση να οφείλεται σε μεταβολική διαταραχή που κληρονομείται. Επίσης, μπορεί να υπάρχει γενετική προδιάθεση για νεφρολιθίαση λόγω γονιδιακών ανωμαλιών που αφορούν στην εντερική ή στην οστική απορρόφηση ή στην απέκκριση του ασβεστίου, στην απορρόφηση οξαλικών, στην απορρόφηση και απέκκριση των κιτρικών, στη λειτουργία υποδοχέων ασβεστίου και βιταμίνης D κ.λπ.¹⁹

Γονιδιακές ανωμαλίες έχουν εντοπιστεί σε:

- **Υπερασβεστιουρία.** Η διαταραχή έχει βρεθεί στη χρωματοσωμική περιοχή 1q23–q24, μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ευθύνεται για νεφρολιθίαση ασβεστίου με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία.²⁰ Στο σύνδρομο Dent υπάρχει επίσης γονιδιακή διαταραχή που μεταβιβάζεται κατά το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα (X χρωμόσωμα), αφορά στους διαύλους Cl⁻ και ευθύνεται για υποφωσφαταιμία και υπερασβεστιουρία
- **Υπεροξαλουρία.** Η διαταραχή μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, χαρακτηρίζεται από αυξημένη δραστηριότητα του ανταλλάκτη Cl⁻/οξαλικού ανιόντος στα ερυθρά και στα σωληνάκια, με αποτέλεσμα αυξημένη κλασματική απέκκριση οξαλικών²¹
- **Υπερουριχαιμία.** Ανεπάρκεια της υποξανθινογουανινοφωσφοριβοζυλτρανσφεράσης ή αυξημένη δραστηριότητα της συνθέσεως του φωσφοριβοζυλπυροφωσφορικού, μεταβιβάζονται κατά το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα, χαρακτηρίζονται από υπερπαραγωγή ουρικού οξέος που ενοχοποιείται για ουρική αρθρίτιδα και σχηματισμό ουρικών λίθων ή μεικτών ουρικού με οξαλικό ή φωσφορικό ασβέστιο
- **Κυστινουρία.** Η διαταραχή οφείλεται σε μεταλλάξεις δύο τουλάχιστον γονιδίων: *SLC3A1* στη χρωματοσωμική περιοχή 2p21 και *SLC7A9* στη χρωματοσωμική περιοχή 19q13, με αποτέλεσμα ελλιπή νεφρική επαναρρόφηση και εντερική απορρόφηση κυστίνης, ορνιθίνης, λυσίνης και αργινίνης. Μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ευθύνεται για νεφρολιθίαση κυστίνης.²²

4.1.2. Ατομικό ιστορικό. Αναζητούνται:

4.1.2.1. Προηγούμενα επεισόδια κωλικών και αιματουρίας

Η πιθανότητα σχηματισμού δεύτερου λίθου είναι περίπου 15% σε ένα χρόνο, 35–40% περίπου σε 5 χρόνια και 50% περίπου σε 10 χρόνια.^{14,16}

4.1.2.2. Υποκείμενη πάθηση

Κάποιες χρόνιες παθολογικές καταστάσεις ευνοούν την ανάπτυξη διαφόρων τύπων νεφρολιθίασης:

- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης, μερική εκτομή ή παράκαμψη ειλεού, ολική κολεκτομή, νόσος Crohn, αλλαγή της γαστρεντερικής χλωρίδας υπό παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών, διάρροια με αφυδάτωση και μειωμένο όγκο ούρων μπορούν να προκαλέσουν τη δημιουργία λίθων οξαλικού και ουρικού ασβεστίου
- Σπογγώδης νεφρός και μάλιστα σε γυναίκες και άτομα <20 ετών, ευνοεί τη δημιουργία λίθων οξαλικού και ουρικού ασβεστίου μετά από την καθίζηση κρυστάλλων στις περιοχές στάσης που δημιουργούνται από τις ανωμαλίες στα τελικά αθροιστικά σωληνάκια
- Κυστική ίνωση/απώλεια του γαστρεντερικού βακτηρίου *Oxalobacter formigenes* οδηγεί σε μειωμένη αποδόμηση των οξαλικών και λιθίαση οξαλικού ασβεστίου²³
- Μεγάλες δόσεις βιταμίνης C (>2000 mg/24ωρο) οδηγούν ομοίως σε σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου λόγω αυξημένης παραγωγής οξαλικών από το μεταβολισμό της βιταμίνης C και αυξημένης αποβολής τους στα ούρα²⁴
- Ουρική αρθρίτιδα και παχυσαρκία συνδέονται με λιθίαση ουρικού και οξαλικού Ca^{25,26}
- Υπερουριχαιμικά και μυελούπερπλαστικά σύνδρομα και κακοήθειες με χρόνια υπερπαραγωγή ουρικού οξέος προκαλούν σχηματισμό ουρικών λίθων ή μεικτών ουρικού με οξαλικό ή φωσφορικό ασβέστιο
- Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός, σαρκοείδωση, νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) τύπου Ι συνδέονται με λιθίαση φωσφορικού ασβεστίου ή και στρουβίτη
- Ευαισθησία σε ουρολοιμώξεις (νευρογενής κύστη, μετάθεση ουρητήρα κ.λπ.) καθώς και ουρολοιμώξεις από οργανισμούς που παράγουν ουρεάση συντελούν στη δημιουργία λίθων στρουβίτη
- Υπέρταση, τέλος, έχει συσχετιστεί με νεφρολιθίαση.²⁷

4.1.2.3. Φάρμακα

- Η βιταμίνη D αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου προκαλώντας υπερασβεστιουρία
- Υποκατάστατα ασβεστίου μεταξύ των γευμάτων οδηγούν σε αύξηση της απορρόφησης του ελεύθερου ασβεστίου στον εντερικό αυλό και της απέκκρισής του στα ούρα, ενώ παράλληλα δεν δεσμεύονται στη νήστιδα τα οξαλικά της τροφής και διατηρείται αμείωτη η αποβολή τους στα ούρα²⁸
- Ακεταζολαμίδη και αντιεπιληπτικά φάρμακα με ανα-

σταλτική δράση επί της καρβονικής ανυδράσης προκαλούν αλκαλοποίηση των ούρων και υποκιτρικουρία, ευνοώντας λιθίαση φωσφορικού ασβεστίου^{29,30}

- Τριαμεπρένη, σουλφαδιαζίνη: Δυσδιάλυτες στα ούρα ουσίες που ευνοούν τη δημιουργία κρυστάλλων και προδιαθέτουν για νεφρολιθίαση^{31,32}
- Ινδιναβίρη: Χορηγείται επί επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (AIDS) για την αναστολή της πρωτεάσης του ιού και προκαλεί ομώνυμους λίθους.³³

4.1.2.4. Τρόπος ζωής – διαιτητικές συνήθειες

- Χαμηλή πρόσληψη υγρών ή οξεία αφυδάτωση (π.χ. σε δρομείς Μαραθωνίου) σε συνύπαρξη γενετικής προδιάθεσης οδηγούν σε μειωμένο όγκο ούρων με αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου και οξαλικών ούρων³⁴
- Αυξημένη πρόσληψη Na με την τροφή (>100 mEq/24ωρο) έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη απέκκριση κιτρικών με άγνωστο μηχανισμό και αυξημένη απέκκριση ασβεστίου μέχρι πρόκλησης οστεοπενίας^{35,36}
- Αυξημένη πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών οδηγεί τόσο σε αύξηση παραγωγής και απέκκρισης ουρικού οξέος από το μεταβολισμό των πουρινών, όσο και σε αύξηση του όξινου φορτίου από το μεταβολισμό των θειούχων αμινοξέων και άρα:
 - Αύξηση των H⁺ στα ούρα, μείωση του pH των ούρων και καθίζηση ουρικού
 - Αύξηση της οστικής απορρόφησης προκειμένου να εξουδετερωθούν τα H⁺, αύξηση της παραγωγής καλσιτριόλης και υπερασβεστιουρία³⁷
 - Αυξημένη μετατροπή των τρισθενών κιτρικών σε δισθενή, που επαναρροφώνται ευκολότερα στο εγγύς σωληνάριο, με αποτέλεσμα ενδοκυττάρια μείωση των επιπέδων κιτρικών, παθητική είσοδο κιτρικών στο κύτταρο από το σωληναριακό αυλό και μειωμένη απέκκριση κιτρικών^{36,38}
- Μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου με τη διαίτα οδηγεί σε αύξηση των αδέσμευτων οξαλικών του εντερικού αυλού και κατ' ακολουθία σε αυξημένη απορρόφηση οξαλικών και υπεροξαλουρία
- Αυξημένη πρόσληψη σουκρόζης με τη διαίτα³⁹
- Αυξημένη κατανάλωση τροφών πολύ πλούσιων σε οξαλικά (>10 mg/γέυμα) (χυμοί grapefruit και ντομάτας, σοκολάτα, κακάο, ξηροί καρποί, πιπέρι, πατάτες τηγανητές κ.λπ.).

4.2. Ακτινολογικός έλεγχος

Δίνει πληροφορίες για τον αριθμό, το μέγεθος, την

εντόπιση και το βαθμό ακτινοσκοπιότητας των λίθων καθώς και για τυχόν υποκείμενη νόσο.

4.2.1. Απλή ακτινογραφία νεφρών-ουρητήρων-κύστης (NOK). Σε ποσοστό 90% των ασθενών με νεφρολιθίαση που προσέρχονται στα τμήματα επειγόντων, η διάγνωση τίθεται από τον κλινικοεργαστηριακό συνδυασμό: οξύς ετερόπλευρος οσφυϊκός πόνος, αιματοουρία και θετική για λίθο απλή NOK. Η NOK, δηλαδή, προσθέτει ευαισθησία στην κλινική διάγνωση. Αναδεικνύει τους ακτινοσκοπούς λίθους, δηλαδή τους λίθους ασβεστίου, και τους ενδιάμεσης σκιερότητας λίθους στρουβίτη και κυστίνης. Απεικονίζει καλά τη νεφρασβέστωση, που σημαίνει νεφροσωληναριακή οξέωση. Στη NOK δεν απεικονίζονται οι ακτινοδιαφανείς λίθοι ουρικού, οι πολύ μικροί λίθοι και οι λίθοι που επιπρόβállονται σε οστικές δομές, ούτε βέβαια η διάταση και η απόφραξη του πυελοκαλυκτικού συστήματος.

4.2.2. Ενδοφλέβια πυελογραφία. Αποτελεί την εξέταση επιλογής στη νεφρολιθίαση, αφού αναδεικνύει και τους ακτινοδιαφανείς λίθους, την απόφραξη και το βαθμό της απόφραξης, καθώς και πιθανές ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να ευθύνονται για σχηματισμό λίθων. Είναι η μόνη μέθοδος επιβεβαίωσης του σπογγώδους νεφρού. Εντούτοις, έχει το μειονέκτημα της πιθανής πρόκλησης αντιδράσεων και αντενδείκνυται σε υπερθυρεοειδισμό χωρίς θεραπεία και σε νεφρική νόσο με τιμές κρεατινίνης ορού >150 μmol/L. Επίσης, ιδιαίτερες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται σε διαβητικούς υπό μετφορμίνη σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ακτινολογίας του ουρογεννητικού συστήματος,⁴⁰ καθώς και σε ηλικιωμένους, σε αφυδατωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πολλαπλούν μύελωμα και σε λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και αμινογλυκοσιδών.⁸

4.2.3. Ελικοειδής αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό. Αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς της ακτινολογικής διάγνωσης της νεφρολιθίασης, αφού αποκαλύπτει τους ακτινοδιαφανείς ουρικούς λίθους, την απόφραξη και τη διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος και του ουρητήρα, καθιστώντας μη αναγκαίες άλλες επιπρόσθετες απεικονιστικές μελέτες.^{8,41-43} Έχει ευαισθησία 95%, ειδικότητα 98% και ακρίβεια 97% για ουρητηρικούς λίθους με τομές 3-5 mm, είναι ταχύτερη της ενδοφλέβιας πυελογραφίας και μόνο λίγο ακριβότερη. Επιτρέπει τη διάκριση λίθων οξαλικού ασβεστίου από τους λίθους κυστίνης και στρουβίτη (που είναι ακτινοσκοπικοί αλλά όχι τόσο πυκνοί όσο οι λίθοι οξαλικού ή φωσφορικού ασβεστίου) αλλά δεν είναι ακόμη αρκετά ευαίσθητη για τη διάκριση των διαφόρων τύπων οξαλικού ασβεστίου μεταξύ τους (π.χ. άνδρο από μονούδρικό).

Κατ' εξαίρεση, υπολείπεται της ενδοφλέβιας πυελογραφίας

στην απεικόνιση λίθων ινδιναβίρης που δεν είναι αδιαφανείς και τα σημεία απόφραξης μπορεί να είναι ελάχιστα ή να απουσιάζουν παντελώς. Στην περίπτωση αυτή, ενδείκνυται αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό.⁴⁴ Επίσης, στην εξέταση αυτή οι ουρητηρικοί λίθοι που δεν προκαλούν απόφραξη δεν μπορούν να διακριθούν από φλεβόλιθους που επιπροβάλλονται στην πορεία του ουρητήρα.⁴⁵

4.2.4. Υπερηχογράφημα νεφρών. Αποτελεί εξέταση επιλογής στις γυναίκες στην κύηση ή κατά την ηλικία τεκνοποίησης προς αποφυγή ακτινοβολίας. Αναδεικνύει και τους ακτινοδιαφανείς λίθους, αλλά όχι τους πολύ μικρούς λίθους ούτε τους λίθους του ουρητήρα.⁴⁶ Οι τελευταίοι όμως μπορεί να είναι ορατοί σε ενδοκοιλιακό υπερηχογράφημα. Το υπερηχογράφημα βοηθά επίσης στη διαφορική διάγνωση της νεφρολιθίασης, για παράδειγμα από χολοκυστίτιδα ή έκτοπη κύηση. Σε περιπτώσεις έλλειψης αξονικού τομογράφου, ο συνδυασμός υπερηχογραφήματος νεφρών με απλή ακτινογραφία NOK παρέχει ακρίβεια εφάμιλλη της παρεχόμενης με ελικοειδή αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό.⁴⁷

4.3. Σπινθηρογραφικός έλεγχος

Επιτρέπει την εξέταση της λειτουργικότητας των νεφρών συνολικά καθώς και κάθε νεφρού χωριστά σε περιπτώσεις ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης απόφραξης του πυελοκαλυκτικού συστήματος, έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και προκειμένου να ληφθεί απόφαση για επεμβατική πράξη (π.χ. λιθοτριψία, τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα ή *rig tail* κ.λπ.). Εξάλλου, με την ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ πραγματικής απόφραξης από λίθο και απλής διάτασης χωρίς απόφραξη, που μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα με ιστορικό πυελοπλαστικής λόγω νεφρολιθίασης, οπότε εντός 15 min επέρχεται έκπλυση του νεφρού από το ραδιοϊσότοπο, ενώ στην απόφραξη λόγω μη παροχέτευσης των ούρων η συγκέντρωση του ισοτόπου είναι υψηλή και αυξάνει η ραδιενέργεια της νεφρικής πυέλου.⁴⁸

4.4. Εργαστηριακός έλεγχος

4.4.1. Γενική ούρων. Συνιστάται εξέταση δείγματος της πρώτης πρωινής ούρησης.

Η όψη των ούρων φυσιολογικά είναι διαυγής. Η θολρότητα υποδηλώνει ενδεχόμενη πυουρία ή παρουσία κρυστάλλων.

Οσμή αμμωνίας παρατηρείται σε λοιμώξεις από ουρεολυτικά βακτηρίδια, ενώ οσμή υδροθείου είναι συμβατή με κυστινουρία.

Το pH των ούρων επηρεάζει τη διαλυτότητα του λίθου. Το pH των φυσιολογικών ούρων είναι <6,5.

Σταθερές τιμές pH ούρων <5,5 ευνοούν τη μετατροπή των σχετικά ευδιάλυτων ουρικών αλάτων σε δυσδιάλυτο ουρικό οξύ, την καθίζηση του τελευταίου και τη δημιουργία ουρικών λίθων. Η διαλυτότητα του ουρικού οξέος σε pH ούρων 5 ανέρχεται μόνο σε 15 mg/dL (έναντι 200 mg/dL σε pH ούρων 7).⁴⁹

Τιμές pH ούρων >7 μειώνουν τη διαλυτότητα των φωσφορικών και ευνοούν την καθίζησή τους και το σχηματισμό λίθων φωσφορικού ασβεστίου ή στρουβίτη.

Στην περίπτωση που οι τιμές του pH ούρων επανειλημμένα είναι >5,8, γίνεται δοκιμασία οξίνισης ούρων με χορήγηση NH₄Cl (χλωριούχου αμμωνίου) σε δόση 100 mg/kg για τη διάγνωση της άπω νεφροσωληναριακής οξέωσης. Σε φυσιολογική οξινοποιητική ικανότητα των ούρων διαπιστώνεται pH <5,3 μετά από πάροδο 6–8 ωρών, γεγονός αδύνατο σε άπω νεφροσωληναριακή οξέωση, όπου το pH ούρων είναι πάντοτε υψηλότερο, ενώ στην πλήρη μορφή της νόσου είναι μειωμένη και η συγκέντρωση HCO₃⁻ στο αίμα.⁵⁰

Στη γενική ούρων, η παρουσία χαρακτηριστικών κρυστάλλων που αποτελούν τις δομικές μονάδες του λίθου (φωσφορικού ασβεστίου, εναμμώνιου φωσφορικού μαγνησίου, ανθρακικού απατίτη, κυστίνης, φαρμακευτικών ουσιών κ.λπ.) υποδηλώνει τον τύπο της λιθίασης.^{14,18,28,30–33,51}

Κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου παρατηρούνται και σε φυσιολογικά άτομα μετά από κατανάλωση τροφών πλούσιων σε οξαλικά (π.χ. φρούτων), μετά από κατανάλωση οινόπνευματος ή μετά από ξενύχτι και δεν αξιολογούνται ιδιαίτερα. Χρειάζεται σταθερή ανεύρεση συγκεκριμένου είδους κρυστάλλων σε τρεις τουλάχιστον γενικές ούρων κάτω από τις ίδιες συνθήκες διατροφής και τρόπου ζωής, ώστε να αξιολογηθούν οι κρύσταλλοι. Οι συγκεκριμένοι κρύσταλλοι δεν εξαρτώνται από το pH.

Κρύσταλλοι ουρικού παρατηρούνται επίσης και σε φυσιολογικά άτομα.

4.4.2. Καλλιέργεια ούρων. Αναζητούνται λοιμώξεις από οργανισμούς που παράγουν ουρεάση (π.χ. *Proteus*, *Klebsiella*), η οποία διασπά την ουρία των ούρων σε αμμωνία με αποτέλεσμα αύξηση του pH των ούρων, γεγονός που ευνοεί τις λιθιάσεις φλεγμονώδους αιτιολογίας.

4.4.3. Έλεγχος ούρων για κυστίνη. Γίνεται ποιοτικός έλεγχος με δοκιμασία κυανιούχου-νιτροπρωσσικού (CNT). Επί θετικής εξέτασης (το δείγμα ούρων αποκτά βαθύ κόκκινο χρώμα) γίνεται ποσοτικός προσδιορισμός κυστίνης σε ούρα 24ώρου. Η ημερήσια αποβολή κυστίνης στα φυσιολογικά

άτομα είναι 30 mg/24ωρο, ενώ επί κυστινουρίας είναι 400–3600 mg/24ωρο. Σε ετεροζυγώτες και σε σύνδρομο Fanconi είναι <200 mg/24ωρο. Η διαλυτότητα της κυστίνης στα ούρα ανέρχεται σε 300 mg/L.⁵¹

4.4.4. Βιοχημικές εξετάσεις αίματος.⁸ Ασβέστιο: Εξετάζεται σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις εφόσον είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια.

Σε υπερασβεστιαμία προσδιορίζονται οι εξής παράμετροι:

Παραθορμόνη: Για τυχόν πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό και μάλιστα σε γυναίκες (αφού το 80% των ασθενών με ιδιοπαθή νεφρολιθίαση είναι άνδρες).

Λευκωματίνη: Για διόρθωση της τιμής του ασβεστίου ορού, το οποίο συνδέεται με αυτή.

Φωσφόρος: Μπορεί να είναι χαμηλός σε υπερασβεστιαμία και σε νεφρική απώλεια φωσφόρου.

Μαγνήσιο: Μπορεί να είναι χαμηλό σε χρόνιες εντερικές παθήσεις ή σε χρόνια λήψη διουρητικών.

Ουρικό οξύ: Για τυχόν υπερουριχαιμία λόγω πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς υπερπαραγωγής ουρικού οξέος.

Διττανθρακικά: Χαμηλά σε μεταβολική οξέωση (π.χ. σε χρόνια διάρροια) και σε άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου I).

Χλώριο: Υψηλό σε άπω νεφροσωληναριακή οξέωση.

Κάλιο: Υποκαλιαιμία παρατηρείται σε άπω ΝΣΟ και μπορεί να ευθύνεται για υποκιτρικουρία.

Ουρία, κρεατινίνη: Για τον έλεγχο του βαθμού της νεφρικής λειτουργίας σε συνδυασμό με μέτρηση κάθαρσης κρεατινίνης ή του μέσου όρου των καθάρσεων ουρίας και κρεατινίνης.

Γενική αίματος, ΤΚΕ, γλυκόζη, νάτριο: Για την εκτίμηση της γενικής κατάστασης.

4.4.5. Συλλογές ούρων 24ώρου. Αποτελούν μοναδικό μέσο για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου της νεφρολιθίασης, με σκοπό τον ενδεχόμενο καθορισμό θεραπείας και την αποφυγή υποτροπών. Πραγματοποιούνται εφόσον ο ασθενής δεν νοσηλεύεται, δεν έχει οξέα συμπτώματα, λοίμωξη ή απόφραξη, και μετά από πάροδο τουλάχιστον 2–3 μηνών από οξύ επεισόδιο ή από ουρολογική επέμβαση (π.χ. λιθοτριψία),⁵² ενώ τελεί υπό τη συνήθη δίαιτα και το συνήθη τρόπο ζωής εξωτερικού ασθενούς.

Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες διενεργούνται 2–3 συλλογές, για μεγαλύτερη πιθανότητα ανίχνευσης τυχόν διαταραχής και μεγαλύτερη ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Αναφέρονται και πρωτόκολλα με

συλλογές ούρων 4ώρου, 12ώρου και 16ώρου. Γίνεται οξίνιση των ούρων των συλλογών με HCl για να αποφεύγεται η καθίζηση Ca, οξαλικών και φωσφορικών, η ανάπτυξη βακτηριδίων και η οξειδωση του ασκορβικού σε οξαλικά. Τα ούρα δεν πρέπει να οξινίζονται για την αναζήτηση ουρικών αλάτων, αφού αυτά σχηματίζουν ουρικό οξύ σε οξινισμένα ούρα.⁸

Οι συλλογές εξετάζονται για τον όγκο των ούρων 24ώρου και τα επίπεδα κρεατινίνης, λευκώματος, ασβεστίου, φωσφόρου, ουρικού οξέος, μαγνησίου, καλίου, νατρίου, οξαλικών και κιτρικών. Οι φυσιολογικές τιμές στα ούρα των παραμέτρων αυτών φαίνονται στον πίνακα 2.

Η μέτρηση της κρεατινίνης γίνεται για σύγκριση διαφορετικών συλλογών στο ίδιο άτομο προκειμένου να ελεγχθεί η ορθότητα της συλλογής, αφού το ποσό της αποβαλλόμενης στα ούρα κρεατινίνης είναι συνάρτηση της μυϊκής μάζας και του φύλου. Η ημερήσια αποβολή κρεατινίνης στα φυσιολογικά άτομα μπορεί να υπολογιστεί από το σωματικό βάρος (ΒΣ) και με βάση τις σχέσεις $0,19 \times ΒΣ$ για τους άνδρες και $0,16 \times ΒΣ$ για τις γυναίκες.

Στο μεταβολικό έλεγχο της νεφρολιθίασης, με τις συλλογές των ούρων αναζητούνται:⁸

Μειωμένος όγκος ούρων. Αυξάνει τη συγκέντρωση των λιθογόνων ουσιών και είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας υποτροπών. Ο όγκος των αποβαλλόμενων ούρων πρέπει να είναι τουλάχιστον 1500 mL/24ωρο.

Υπερασβεστιαμία (61%). Παράγοντας κινδύνου για λιθίαση ασβεστίου.

Μπορεί να συνοδεύεται από υπερασβεστιαμία (π.χ. σε

Πίνακας 2. Φυσιολογικές τιμές λιθογόνων ουσιών στα ούρα 24ώρου.

	Άνδρες	Γυναίκες
Ασβέστιο (mg/24ωρο)	<300	<250
Ουρικό οξύ (mg/24ωρο)	<800	<750
Οξαλικά (mg/24ωρο)	<45	<45
Κιτρικά (mg/24ωρο)	>320	>320
Φωσφόρος (mg/24ωρο)	500–1000	500–1000
Κυστίνη (mg/24ωρο)	30	30
Κρεατινίνη (mg/kg)	20–25	15–20
Κάλιο (mEq/L)	25–125	25–125
Νάτριο (mEq/L)	<200	<200
Μαγνήσιο (mg)	>50	>50
UCa (mg/dL)/Ucreat (mg/dL)	1,1	1,1

πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό) ή από φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (π.χ. σε ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία). Η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία μπορεί να είναι:

- Οστικής προέλευσης (ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία νηστείας) λόγω αυξημένης οστικής απορρόφησης
- Νεφρικής προέλευσης (λόγω πρωτοπαθούς διαταραχής επαναρρόφησης του ασβεστίου στα σωληνάρια)
- Εντερικής προέλευσης (η συχνότερη). Διακρίνονται δύο τύποι εντερικής υπερασβεστιουρίας με ασβέστιο ούρων >200 mg/24ωρο υπό τη συνήθη δίαιτα του ασθενούς. Στον τύπο I, η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να είναι είτε υψηλή είτε φυσιολογική είτε χαμηλή. Στον τύπο II, η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου είναι υψηλή.

Για τη διάκριση των δύο τύπων εντερικής υπερασβεστιουρίας γίνεται δοκιμασία φόρτισης με ασβέστιο σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση, υπό δίαιτα με 400 mg ασβεστίου και 100 mEq νατρίου ημερησίως για μία εβδομάδα και μετά από 12ωρη νηστεία, μετρούνται ασβέστιο και κρεατινίνη σε δείγμα ούρων, ενώ στη δεύτερη φάση μετά από φόρτιση με 1 g ασβεστίου μετρούνται ασβέστιο και κρεατινίνη σε συλλογή ούρων 4 ωρών που ακολουθεί. Προσδιορίζεται ο λόγος Ca/Creat, που φυσιολογικά είναι $<0,34$ πριν από τη φόρτιση και $<0,56$ μετά. Στον τύπο I, ο λόγος είναι παθολογικός πριν και μετά από τη φόρτιση με ασβέστιο. Στον τύπο II, ο λόγος είναι παθολογικός μόνο μετά από τη φόρτιση με ασβέστιο.⁵³

Στην πράξη, η δοκιμασία φόρτισης με ασβέστιο τείνει να καταργηθεί, αφού η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν διαφέρει, ανεξάρτητα από τον τύπο της υπερασβεστιουρίας.^{8,54,55}

Στην ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία μπορεί να υπάρχει αύξηση των επιπέδων καλσιτριόλης στο πλάσμα για λόγους που επί του παρόντος δεν έχουν διευκρινιστεί επαρκώς, πιθανόν από απώλεια φωσφόρου στα ούρα, που έχει ως αποτέλεσμα υποφωσφαταιμία και διέγερση της σύνθεσης καλσιτριόλης.⁵⁶ Η αύξηση της καλσιτριόλης στο πλάσμα αφενός προκαλεί αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και αφετέρου ευνοεί την οστική απορρόφηση, όπως συμβαίνει σε ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία νηστείας. Σε μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου –που μπορεί να ακολουθείται εσφαλμένα από ασθενείς με νεφρολιθίαση– με επιμένουσα υπερασβεστιουρία και επιπλέον απώλεια ασβεστίου από τα οστά μπορεί να δημιουργηθεί αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου, το οποίο με τη σειρά του ενδέχεται να οδηγήσει βαθμιαία σε οστεοπενία.⁵⁷

Για τον έλεγχο της ασβεστιουρίας μπορεί να υπολογιστεί και ο λόγος Ca/Creat (mg/mg) σε τυχαίο δείγμα ούρων.⁵⁸ Η φυσιολογική τιμή του λόγου είναι 1,1, γεγονός που

σημαίνει αδρή ημερήσια απέκκριση ασβεστίου 110 mg. Εντούτοις, ο υπολογισμός αυτός δεν είναι ακόμη επαρκώς τεκμηριωμένος.

Υπεροξαλουρία (8%). Ανευρίσκεται σε ποσοστό 40% των ανδρών και στο 15% των γυναικών με νεφρολιθίαση. Στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία λόγω υπερπαραγωγής οξαλικών από ενζυμική διαταραχή, η συγκέντρωση οξαλικών στα ούρα φθάνει τα 100–300 mg/24ωρο. Στη δευτεροπαθή υπεροξαλουρία, υπάρχει αυξημένη απορρόφηση οξαλικών από το παχύ έντερο:

- Στα πλαίσια παθολογικών καταστάσεων του λεπτού εντέρου με δυσαπορρόφηση λιπαρών οξέων και χολικών αλάτων, τα οποία αφενός δεσμεύουν το ασβέστιο στον εντερικό αυλό, οπότε δεν υπάρχει διαθέσιμο αρκετό ασβέστιο για να δεσμεύσει τα οξαλικά με αποτέλεσμα την αυξημένη απορρόφηση τους και αποβολή τους στα ούρα, και αφετέρου αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου στα μικρά μόρια –άρα και στα οξαλικά– δηλαδή αυξάνουν την απορρόφηση και την απέκκριση των οξαλικών στα ούρα (εντερική υπεροξαλουρία)⁵⁹
- Σε ελαττωμένη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (π.χ. νηστεία)
- Σε αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου που οδηγεί σε υπερασβεστιουρία.

Και στις δύο τελευταίες περιπτώσεις ομοίως μειώνεται το ασβέστιο στον εντερικό αυλό και επομένως δεν υπάρχει διαθέσιμο αρκετό ασβέστιο για να δεσμεύσει τα οξαλικά, με αποτέλεσμα αυξημένη απορρόφηση των τελευταίων και υπεροξαλουρία.

Υπερουρικοζουρία (36%). Σε απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα >1000 mg/24ωρο με ή χωρίς χαμηλό pH ούρων δημιουργούνται ουρικοί λίθοι σε ποσοστό 40–50%, έναντι ποσοστού 10–20% σε φυσιολογική απέκκριση ουρικού.⁶⁰

Υποκιτρικουρία (28%). Παρατηρείται σε ποσοστό 15–60% των λιθιασικών ασθενών. Τα κιτρικά σχηματίζουν ευδιάλυτα σύμπλοκα με το ασβέστιο και είναι ισχυροί αναστολείς της συσσώρευσης κρυστάλλων.⁶¹

Δείκτης ιοντικής δραστηριότητας (ion activity product indices, AP index) για το συστατικό του ουρολίθου. Εκφράζει τα επίπεδα υπερκορεσμού των ούρων σε αυτό και τον κίνδυνο δημιουργίας αντίστοιχου λίθου. Ο υπολογισμός του γίνεται με βάση τύπο, από τις τιμές των παραμέτρων στα ούρα της συλλογής.⁸ Για το οξαλικό ασβέστιο (CaOx), π.χ., ισχύει ο τύπος:

$$\text{AP (CaOx)-index} = \frac{A \times \text{Ca}^{0,84} \times \text{οξαλικό}}{\text{κιτρικό}^{0,22} \times \text{Mg}^{0,12} \times \text{όγκος}}$$

και αντιστοιχεί αδρά στο $10^8 \times AP$ (CaOx).⁶² Ο συντελεστής A ισούται με $1,9 \times 10^{-3}$ για συλλογή ούρων 24ώρου.

Ο αντίστοιχος δείκτης για το φωσφορικό ασβέστιο (CaP) υπολογίζεται από τον τύπο:

$$AP \text{ (CaP)-index} = \frac{B \times Ca^{1,07} \times P^{0,70} \times [pH-4,5]^{6,8}}{\text{κιτρικό}^{0,20} \times \text{όγκος}^{1,31}}$$

Ο συντελεστής B ισούται με $2,7 \times 10^{-3}$ για συλλογή ούρων 24ώρου.⁵³

4.5. Εξέταση λίθου

Η εξέταση του λίθου, εφόσον υπάρχει, είναι ουσιαστική, επειδή κατευθύνει όλο το διαγνωστικό έλεγχο και αποκάλυπτει ιδιαιτερότητες ως προς το λιθογενετικό παράγοντα. Συνίσταται σε μορφολογική εξέταση του λίθου και σε ανάλυσή του, με σκοπό τον προσδιορισμό της σύνθεσής του σε κρυστάλλους.⁶³

Η *μορφολογική εξέταση* είναι μακροσκοπική. Περιλαμβάνει:

- Την περιγραφή των φυσικών χαρακτηριστικών του λίθου (χρώμα, μέγεθος, σχήμα κ.λπ.), δεδομένου ότι υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ αυτών και της σύστασής του⁶⁴
- Την αξιολόγηση της επιφάνειάς του και των ιδιαιτεροτήτων της, που λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή δειγμάτων προς ανάλυση
- Την περιγραφή των διατομών του ως προς τη δομή (ακτινωτή ή συγκεντρική) και τα διακεκριμένα τμήματά τους (πυρήνας, στιβάδες).

Η *ανάλυση* γίνεται με χημικές μεθόδους ανίχνευσης των μεταλλικών συστατικών του λίθου ή με φυσικές ενόργανες μεθόδους, όπως η περίθλαση των ακτίνων X, η υπέρυθρη φασματοσκοπία, η θερμική ανάλυση, η αυτορραδιογραφία, η μικροσκόπηση με μικροσκόπια πολωμένου φωτός, αντίθεσης φάσεων ή ηλεκτρονικής σάρωσης, καθώς και συνδυαστικές τεχνικές, όπως για παράδειγμα περίθλαση ακτίνων X και μικροσκόπηση ηλεκτρονικής σάρωσης ή υπέρυθρη φασματοσκοπία και χημική ανάλυση. Η χημική ανάλυση, η υπέρυθρη φασματοσκοπία και η περίθλαση των ακτίνων X αποτελούν τις συνηθέστερες και ευχερέστερες μεθόδους εξέτασης των ουρολίθων.

Η χημική ανάλυση του λίθου (εικόνας 1, 2) είναι η παλαιότερη. Είναι απλή, χαμηλού κόστους, επιτρέπει την ανάλυση κατά στιβάδες, καθώς και την ανάλυση πολύ μικρών λίθων ή δειγμάτων, αλλά δεν διακρίνει τους κρυσταλλικούς τύπους των συστατικών του λίθου, π.χ. μονοϋδρικό ή διϋδρικό οξαλικό ασβέστιο, όξινο ή βασικό φωσφορικό ασβέστιο ή καρβοξυαπατίτης κ.λπ.⁶³

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου με ηλεκτρονικό υπολογιστή είναι επίσης πολύ καλή μέθοδος εξέτασης των ουρολίθων, ακριβής, ευαίσθητη και διεθνώς αποδεκτή. Είναι κατάλληλη και για δείγματα με άμορφη ύλη, με κακή κρυστάλλωση, για δείγματα μικρής ποσότητας, καθώς και για αναγνώριση φαρμακευτικών ουσιών.⁶⁵ Απαραίτητες βέβαια προϋποθέσεις είναι ο ειδικός εξοπλισμός –που όμως δεν έχει απαγορευτικό κόστος για ένα οργανωμένο κέντρο νεφρολιθίας– και η εμπειρία για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Η περίθλαση των ακτίνων X θεωρείται ως η άριστη μέθοδος ανάλυσης των ουρολίθων, επειδή είναι ταχεία, ευαίσθητη, εφικτή και σε μικρή ποσότητα δείγματος, ενώ παράλληλα είναι κατάλληλη να αναγνωρίζει κρυσταλλικές



Εικόνα 1. Λίθος οξαλικού ασβεστίου που αφαιρέθηκε χειρουργικά κατά την προστατεκτομή σε άνδρα με υπερουρικοζουρία και φυσιολογικό pH ούρων (προσωπικό αρχείο).



Εικόνα 2. Λίθος που αφαιρέθηκε χειρουργικά σε άνδρα με επανειλημμένες ουρολοιμώξεις σε έδαφος νευρογενούς κύστης. Η χημική ανάλυση έδειξε ως συστατικά φωσφορικό ασβέστιο, ανθρακικό ασβέστιο και εναμώνιο φωσφορικό Mg (προσωπικό αρχείο).

δομές. Για τη μέθοδο πρόβλημα θεωρείται η παρουσία άμορφης ύλης και η κακή κρυστάλλωση στο εξεταζόμενο δείγμα, καθώς και το υψηλό κόστος.⁶⁶

Εφόσον υπάρχει λίθος, η χημική ανάλυσή του πρέπει πάντοτε να επιχειρείται, επειδή παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες ως προς την ποιότητα του λίθου, ώστε αφενός να πραγματοποιηθεί, με επιτυχία, η τυχόν ουρολογική παρέμβαση (λιθοτριψία κ.λπ.) και αφετέρου να εφαρμοστεί κατάλληλη συντηρητική αγωγή για την πρόληψη υποτροπών.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ιστορικό αποτελεί σημαντικό στοιχείο στη διαγνωστική προσπέλαση της νεφρολιθίασης, τόσο του οξέος

επεισοδίου όσο και της χρονίας νόσου. Το οξύ επεισόδιο μπορεί να προσεγγιστεί διαγνωστικά και από το μη ειδικό γιατρό, όπως και οι περιπτώσεις πρωτοεμφανιζόμενου μονήρους λίθου ασβεστίου σε ασυμπτωματικά άτομα, όπου και επαρκεί η στοιχειώδης διαγνωστική μελέτη της χρονίας νόσου. Επί ενεργού νόσου, σε επιπλοκές απόφραξης-λοιμώξης-νεφρικής ανεπάρκειας, σε ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για υποτροπές αλλά και σε σχετική επιθυμία του ασθενούς χρειάζεται νεφροουρολογική προσέγγιση και πλήρης διαγνωστικός έλεγχος με συλλογές ούρων 24ώρου. Η ελικοειδής αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς στην ακτινολογική διάγνωση της νεφρολιθίασης, ενώ η ανάλυση του λίθου, εφόσον υπάρχει, είναι απολύτως απαραίτητη για την περαιτέρω επιλογή του είδους της θεραπείας.

ABSTRACT

Nephrolithiasis: Diagnosis and approach by specialist and non specialist physicians

M. SONIKIAN,¹ P. METAXAKI,¹ D. PAPAVALASSIOU,² I. SKARAKIS³

¹Department of Nephrology, ²1st Department of Internal Medicine, "A. Fleming" General Hospital of Melissia,

³Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(6):729–741

Nephrolithiasis is a relatively common disease with a higher rate in the white race and in males. The main types of kidney stones are composed of calcium (80%) oxalate or phosphate, uric acid, struvite and cystine. Patients may be asymptomatic, or present with renal colic or atypical symptoms, or with complications (such as obstruction) that need to be managed by specialist physicians. In asymptomatic, first-time and single-stone formers, without residual stone or fragments, and in patients with mild disease, an abbreviated diagnostic evaluation may also be performed by non specialist physicians. This includes a focused history to assess the risk of further stone formation, radiographic imaging, urine tests, blood chemistry and, if available, stone analysis. The medical history may reveal a family history of stones and suggest an underlying condition (such as gout) or life-style risks (including patient's occupation, dietary habits, fluid consumption, intake of certain medications). Non-contrast helical computed tomography (CT) is the gold standard in radiographic diagnosis, and it may suggest the type of stones and the site and degree of obstruction. An intravenous pyelography, restricted during recent years because of contrast medium-related toxic effects, may identify urinary tract anatomical abnormalities and establish the diagnosis of medullary sponge kidney. An abdominal plain X-ray film and ultrasonography (US), the latter being an alternative in pregnant women, are useful in patient monitoring. Urine pH >7.5 is compatible with infection lithiasis whereas pH <5.5 favors uric acid lithiasis. Specific crystal types in urine sediment may provide clues as to stone composition. Hypercalcemia necessitates serum intact parathyroid hormone measurement for diagnosing primary hyperparathyroidism. A low plasma bicarbonate concentration is suggestive of distal renal tubular acidosis or chronic diarrhea. All available stones should be analyzed to determine their crystalline composition in order to select the appropriate treatment program. In groups at moderate to high risk, a more extensive metabolic evaluation by specialist physicians is recommended, with two or three 24-hour urine collections in the outpatient setting at least two or three months after a stone event. Hypercalcemia, hypercalciuria, hyperuricosuria, hyperoxaluria and hypocitraturia are possible underlying causes of stone disease. The decision for a complete evaluation, including 24-hour urine collections, should be shared by physicians and patient, because first time and recurrent stone formers have the same underlying risk factors and severity of stone disease.

Key words: Metabolic evaluation, Nephrolithiasis, Radiographic imaging, Renal colic, Stone composition

Βιβλιογραφία

1. STEWART C. Nephrolithiasis. *Emerg Med Clin North Am* 1988, 6:617–630
2. SOUCIE JM, THUN MJ, COATES RJ, McCLELLAN W, AUSTIN H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994, 46:893–899
3. KREUTZER ER, FOLKERT VW. Etiologic diagnosis of renal calculus disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993, 2:949–955
4. STAMATELOU KK, FRANCIS ME, JONES CA, NYBERG LM, CURHAN GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003, 63:1817–1823
5. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΟΥ ΓΑ, ΒΑΖΑΙΟΣ ΛΚ. Νεφρολιθίαση – Συστατικά των λίθων του ουροποιητικού. Στο: Ζηρογιάννης ΠΝ, Περίδης Α, Διαμαντόπουλος Α (Συντ.) *Κλινική Νεφρολογία*. Τόμος IV. Ιατρικές εκδόσεις Τεχνόγραμμα, Αθήνα, 2005:3094–3100
6. KOBAYASHI T, NISHIZAWA K, MITSUMORI K, OGURA K. Impact of date of onset on the absence of hematuria in patients with acute renal colic. *J Urol* 2003, 170:1093–1096
7. JONES WA, COOPER TP, KIVIAT MD. Münhauswen syndrome presenting as urolithiasis. *West J Med* 1978, 128:185–188
8. TISELIUS HG, ACKERMANN D, ALKEN P, BUCK C, CONORT P, GALLUCCI M ET AL. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2006
9. www.uroweb.nl/files/uploaded_files/guidelines/18%20Urolithiasis.pdf
10. MILLER NI, LINGEMAN JE. Management of kidney stones. *Br Med J* 2007, 334:468–478
11. HESSE A, STRAUB M. Rational evaluation of urinary stone disease. *Urol Res* 2006, 34:126–130
12. COLL DM, VARANELLI MJ, SMITH RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *Am J Roentgenol* 2002, 178:101–103
13. MILLER OF, CANE CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi; a guide for patient education. *J Urol* 1999, 162:688–690
14. TISELIUS HG, ACKERMANN D, ALKEN P, BUCK C, CONORT P, GALLUCCI M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001, 40:362–471
15. URIBARRI J, OH MS, CAROLL HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989, 111:1006–1009
16. GLOWACKI LS, BEECROFT ML, COOK RJ, PAHL D, CHURCHILL DN. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol* 1992, 147:319–321
17. BORGHI L, MESCHIT, AMATO F, BRIGANTI A, NOVARINI A, GIANNINI A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996, 155:839–843
18. PAK CY. Should patients with single renal stone occurrence undergo diagnostic evaluation? *J Urol* 1982, 127:855–858
19. PARMAR MS. Kidney stones. *Br Med J* 2004, 328:1420–1424
20. GOODMAN HO, HOLMES RP, ASSIMOS DG. Genetic factors in calcium oxalate stone disease. *J Urol* 1995, 153:301–307
21. REED BY, HELLER HJ, GITOMER WL, PAC CY. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3–q24. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:3907–3913
22. GAMBARO G, PETRARULO M, NARDELLOTTO A, MARANGELLA M, BAGGIO B. Erythrocyte transmembrane flux and renal clearance of oxalate in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1995, 48:1549–1552
23. CHESNEY RW. Mutational analysis of patients with cystinuria detected by a genetic screening network: Powerful tools in understanding the several forms of the disorder. *Kidney Int* 1998, 54:279–280
24. SIDHU H, HOPPE B, HESSE A, TENBROCK K, BROMME S, RIETSCHEL E ET AL. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: A risk factor for hyperoxaluria. *Lancet* 1998, 352:1026–1029
25. URIVETZKI M, KESSARIS D, SMITH AD. Ascorbic acid overdosing: A risk factor for calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1992, 147:1215–1218
26. KRAMER HJ, CHOI HK, ATKINSON K, STAMPFER M, CURHAN GC. The association between gout and nephrolithiasis in men: The health professionals' follow-up study. *Kidney Int* 2003, 64:1022–1026
27. CURHAN GC, WILLETT WC, RIMM EB, SPEIZER FE, STAMPFER MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:1645–1652
28. MADORE F, STAMPFER MJ, WILLET WC, SPEIZER FE, CURHAN GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis* 1998, 32:802–807
29. LEMANN J Jr. Composition of the diet and calcium kidney stones. *N Engl J Med* 1993, 328:880–882
30. AHLSTRAND C, TISELIUS HG. Urine composition and stone formation during treatment with acetazolamide. *Scand J Urol Nephrol* 1987, 21:225–228
31. LAROCHE SM, HELMERS SL. The new antiepileptic drugs: Scientific review. *JAMA* 2004, 291:605–620
32. CARR MC, PRIEN EL Jr, BABAYAN RK. Triamteren nephrolithiasis: Renewed attention is warranted. *J Urol* 1990, 144:1339–1340
33. SASSON JP, DRATCH PL, SHORTSLEEVE MJ. Renal US findings in sulfadiazine-induced crystalluria. *Radiology* 1992, 185:739–740
34. KOPP JB, MILLER KD, MICAN JA, FEUERSTEIN IM, VAUGHAN E, BAKER C ET AL. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997, 127:119–125
35. RODGERS AL, GREYLING KG, NOAKES TD. Crystalluria in Marathon runners. III. Stone-forming subjects. *Urol Res* 1991, 19:189–192
36. SAKHAE K, HARVEY JA, PADALINO PK, WHITSON P, PAK CY. The potential role of sodium abuse on the risk for kidney stones formation. *J Urol* 1993, 150:310–312
37. KOK DJ, IESTRA JA, DOORENBOS CJ, PAPAPOULOS SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71:861–867
38. HESS BH, ACKERMANN D, ESSIG M, TAKKINEN R, JAEGER P. Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stones formers: Role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:1916–1921
39. HAMM LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990, 38:728–725

40. CURHAN GC, WILLET WC, KNIGHT EL, STAMPFER MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' health study II. *Arch Intern Med* 2004, 164:885–891
41. THOMSEN HS, MORKOS SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003, 76:513–518
42. SMITH RC, ROSENFELD AT, CHOE KA, ESSENMACHER KR, VERGA M, GLOCMAN MG ET AL. Acute flank pain: Comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urogram. *Radiology* 1995, 194:789–794
43. VARANELLI MJ, COLL DM, LEVINE JA, ROSENFELD AT, SMITH RC. Relationship between duration of pain and secondary signs of obstruction of the urinary tract on an unenhanced helical CT. *Am J Roentgenol* 2001, 177:325–330
44. VALRYMPLE NC, VERGA M, ANDERSON KR, BOVE P, COVEY AM, ROSENFELD AT ET AL. The value of unenhanced helical computerized tomography in the management of acute flank pain. *J Urol* 1998, 159:735–740
45. SCHWARTZ BF, SHENKMAN N, ARMENAKAS NA, STOLLER ML. Imaging characteristics of indinavir calculi. *J Urol* 1999, 161:1085–1087
46. HENEGHAN JP, DALRYMPLE NC, VERGA M, ROSENFELD AT, SMITH RC. Soft-tissue “rim” sign in the diagnosis of ureteral calculi with use of unenhanced helical CT. *Radiology* 1997, 202:709–711
47. SINCLAIR D, WILSON S, TOI A, GREENSPAN L. The evaluation of suspected renal colic: Ultrasound scan versus excretory urography. *Ann Emerg Med* 1989, 18:556–559
48. CATALANO O, NUNZIATA A, ALTEI F, SIANI A. Suspected ureteral colic: Primary helical CT versus selective helical CT after unenhanced radiography and sonography. *Am J Roentgenol* 2002, 178:379–387
49. MAISEY M. *Πυρηκτική Ιατρική – Κλινική σπινθηρογραφία* (ελληνική μετάφραση). Μετάφραση-Επιμέλεια-Copyright Παρασκευάς ΠΓ, Αθήνα, 1985:4–85
50. PAK CY, SAKHAE K, PETERSON RD, POINDEXTER JR, FRAWLEY WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001, 60:757–761
51. ROSE BD, POSTTW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2001:616–618
52. COE FL, PARKS JH, ASPLIN JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992, 327:1141–1152
53. HESS B, HASLER-STRUM U, ACKERMANN D, JAEGER P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 2002, 167:1607; *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:1362–1368
54. ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΥ Κ. Διαγνωστική προσέγγιση της νεφρολιθίασης. Στο: Ζηρογιάννης ΠΝ, Πιερίδης Α, Διαμαντόπουλος Α (Συντ.) *Κλινική Νεφρολογία*. Τόμος IV. Ιατρικές εκδόσεις Τεχνόγραμμα, Αθήνα, 2005:3046–3054
55. PREMINGER GM. The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: A review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol* 1989, 141:760–763
56. HESSE A, TISELIUS HG, JAHNEN A. *Urinary stones – diagnosis, treatment and prevention of recurrence*. Karger, New York, 1996:52
57. LAU YK, WASSERSTEIN A, WESTBY GR, BOSANAC P, GRABIE M, MITNICK P ET AL. Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: Resistance to phosphate administration. *Miner Electrolyt Metab* 1982, 7:237–249
58. BATAILLE P, ACHARD JM, FOURNIER A, BOUDAILLIEZ B, WESTEEL PF, EL ESPER N ET AL. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991, 39:1193–1205
59. GOKCE C, GOKCE O, BAYDINC C, ILHAN N, ALASEHIRLI E, OZKUCUK F ET AL. Use of random samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med* 1991, 151:1587–1588
60. WILLIAMS HE. Oxalic acid and the hyperoxaluric syndromes. *Kidney Int* 1978, 13:410–417
61. RIESE RJ, SAKHAE K. Uric acid nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment. *J Urol* 1992, 148:765–771
62. KOK DJ, PAPAPOULOS SE, BIJVOET OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990, 37:51–56
63. TISELIUS HG. Solution chemistry of supersaturation in kidney stones. In: Coe FL, Favus MS, Pat CVC, Parks SH, Preminger GM (eds) *Medical and surgical management*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996
64. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΟΥ ΓΑ. Εξέταση του λίθου – Τύποι λιθίασης. Στο: Ζηρογιάννης ΠΝ, Πιερίδης Α, Διαμαντόπουλος Α (Συντ.) *Κλινική Νεφρολογία*. Τόμος IV. Ιατρικές εκδόσεις Τεχνόγραμμα, Αθήνα, 2005:3101–3106
65. ΒΑΖΑΙΟΣ Λ, ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΟΥ ΓΑ. *Λιθίαση του ουροποιητικού συστήματος*. Αθήνα, 1988
66. DAUDON M, PROTAT MF, REVEILLAUD RJ. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge. Avantages et limites de la méthode. *Ann Biol Clin (Paris)* 1978, 36:475–489
67. OTNES B. Urinary stones analysis: Methods, materials and value. *Scand J Urol Nephrol* 1983, (Suppl 71):1–116

Corresponding author:

M. Sonikian, 25, 25th Martiou street, GR-152 32 Halandri, Greece
e-mail: sonikian@otenet.gr