

Θεωρίες Λιθογένεσης



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

www.korgialenio-benakio.gr

Παπαρίδης Σπυρίδων,
*Ειδικευόμενος ουρολογίας,
Ουρολογική κλινική
“Κοργιαλένιο-Μπενάκειο” Ν.Ε.Ε.Σ*

Στάδια λιθογένεσης

1. Υπερκορεσμός των ούρων

- Συγκέντρωση του άλατος $>$ σημείο κορεσμού: **γινόμενο διαλυτότητας K_{sp} (solubility product)**.
- Συγκέντρωση έναρξης σχηματισμού κρυστάλλων= **γινόμενο σχηματισμού K_f (Formation product)**.
- Τιμές $< K_{sp}$ = **Υποκορεσμός**
Τιμές $> K_{sp}$ και $< K_f$ = **μετασταθερή κατάσταση**
Τιμές $> K_f$ = **ασταθής κατάσταση**

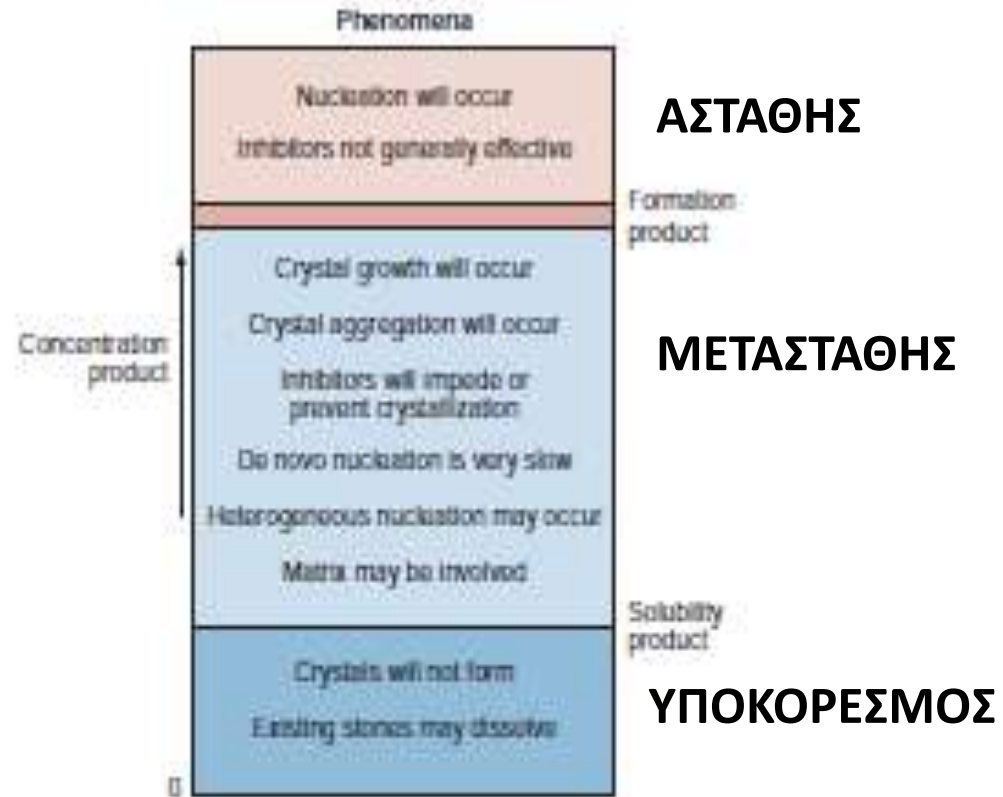
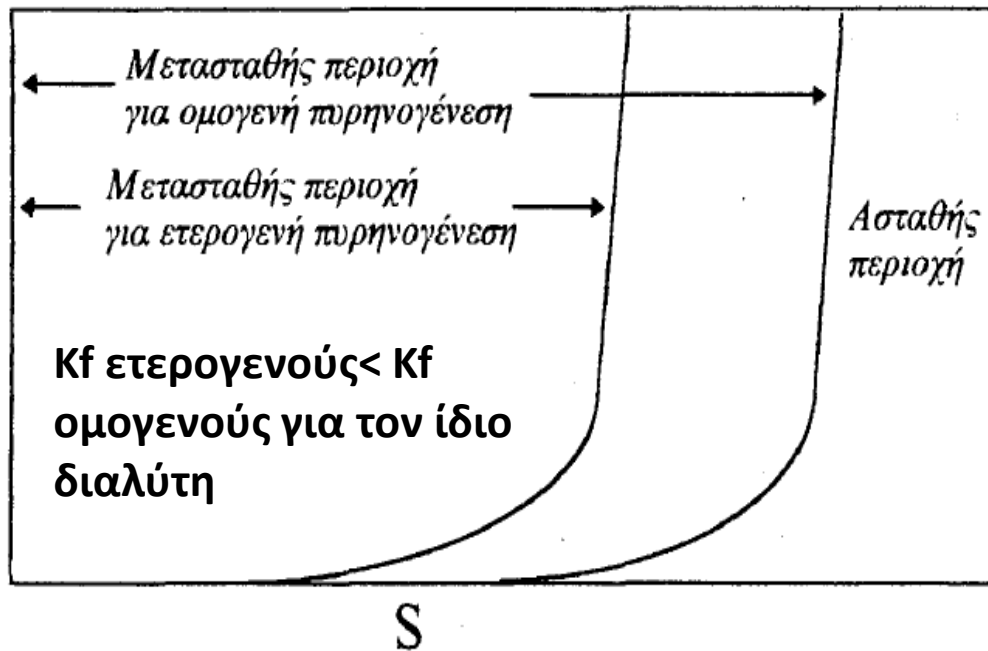
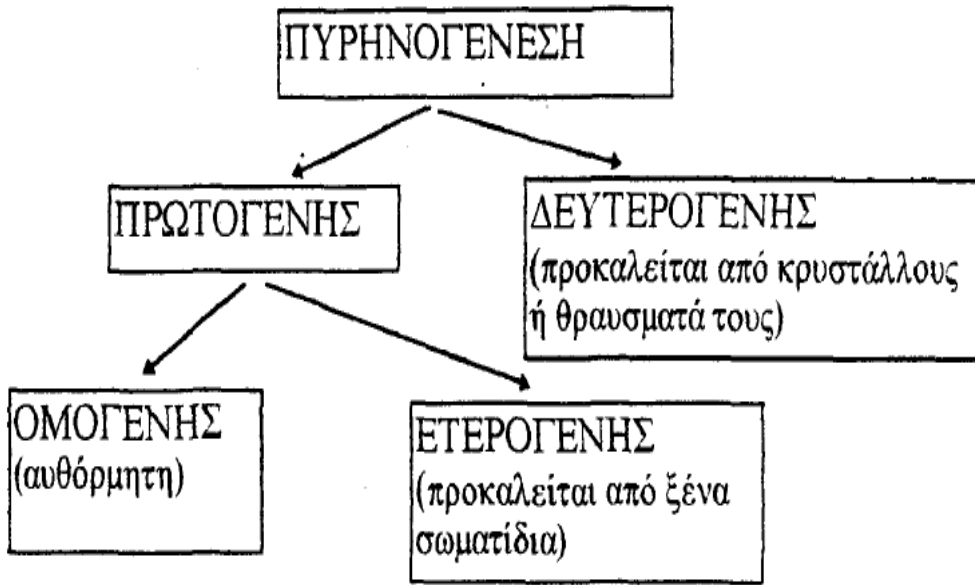


Figure 51-2. States of saturation. Listed are solid-solution phenomena that are likely to occur at a given range of concentration products. Three general situations are considered: (1) concentrations less than the solubility product (undersaturation), (2) concentrations that are metastable with respect to de novo precipitation (between the solubility product and the formation product), and (3) concentrations that are greater than the formation product (unstable). (From Meyer JL. Physicochemistry of stone formation. In: Resnick MJ, Pak CYC, editors. Urolithiasis: a medical and surgical reference. Philadelphia: Saunders; 1990. p. 11-34.)

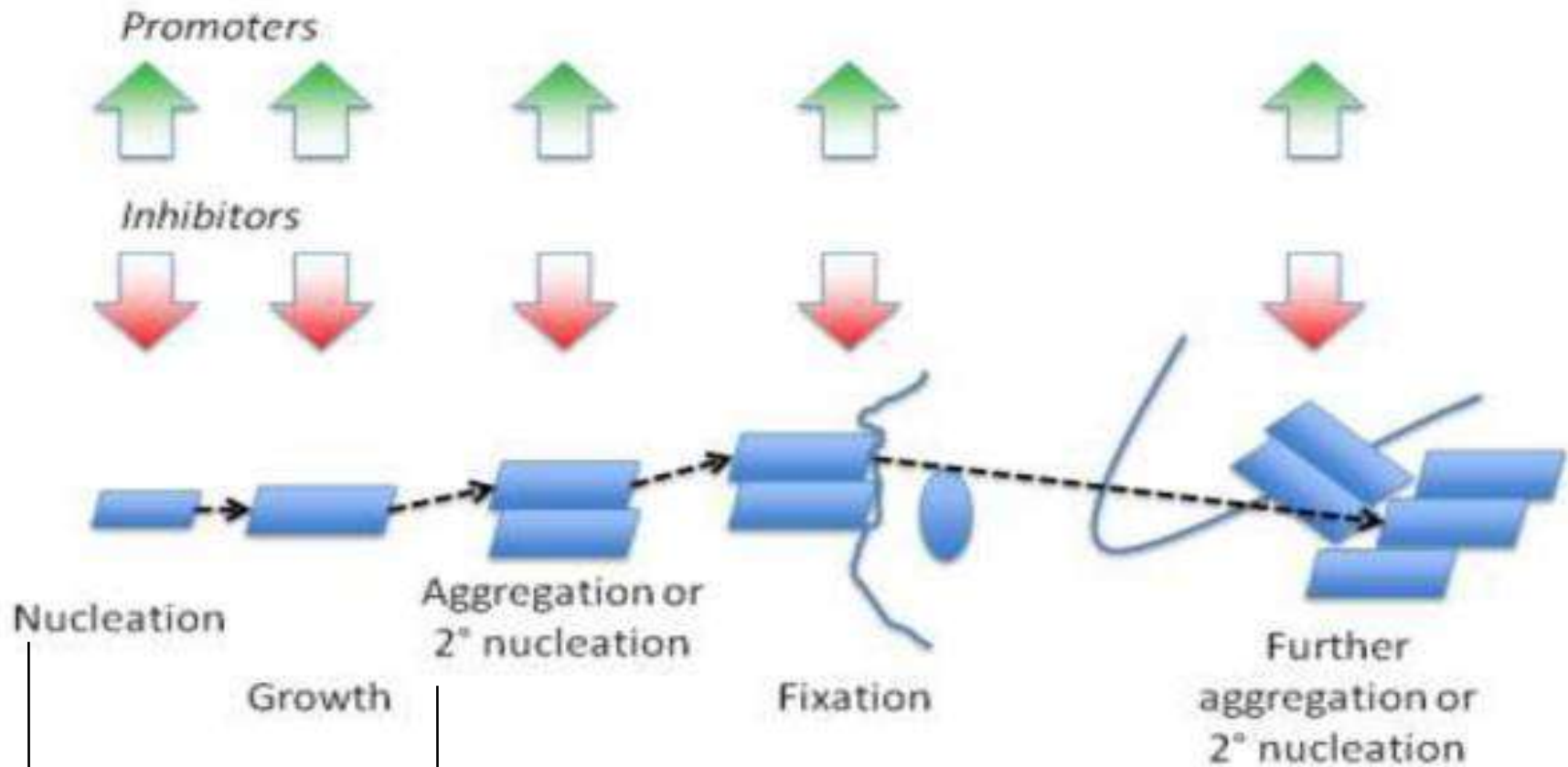
Στάδια λιθογένεσης



2. Πυρηνογένεση

- **Πυρήνας**= ο πιο πρώιμος κρυσταλλικός σχηματισμός που παραμένει αδιάλυτος
- **Ομογενής πυρηνογένεση**= σταθερός και απλός διαλύτης
- **Ετερογενής πυρηνογένεση (ΟΥΡΑ)**= προσκόλληση σε επιθηλιακά κύτταρα/κυτταρικά υπολείμματα ή άλλους κρυστάλλους.
- **Δευτερογενής πυρηνογένεση** πυρηνογένεση παρουσία ήδη σχηματισμένων κρυστάλλων

Crystal -----> Clinical Stone



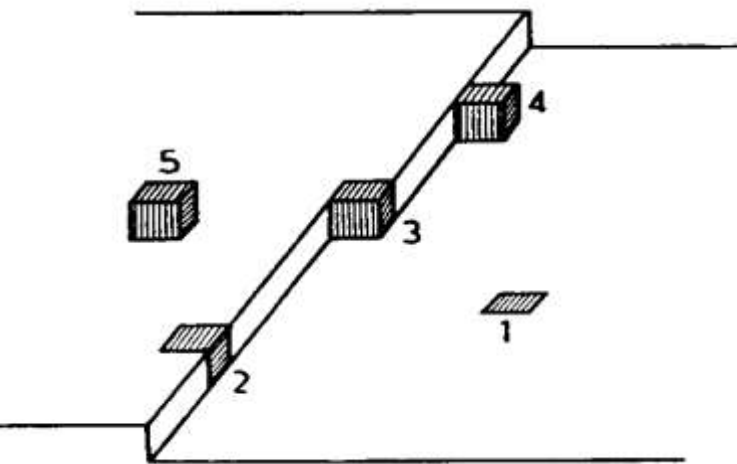
Πρωτογενής
πυρηνογένεση

Δευτερογενής
πυρηνογένεση

Στάδια λιθογένεσης

3. Κρυσταλλική ανάπτυξη

Οι πυρήνες > κρίσιμο μέγεθος = αναπτύσσονται = κρύσταλλοι με ενσωμάτωση δομικών μονάδων (μορίων ή ιόντων).



Μοντέλο Kossel-Stranski: Η ανώμαλη επιφάνεια των κρυστάλλων με έδρες, βαθμίδες, κόγχες, ελικοειδείς εξαρθρώσεις, δημιουργεί ενεργά κέντρα πρόσδεσης των δομικών μονάδων

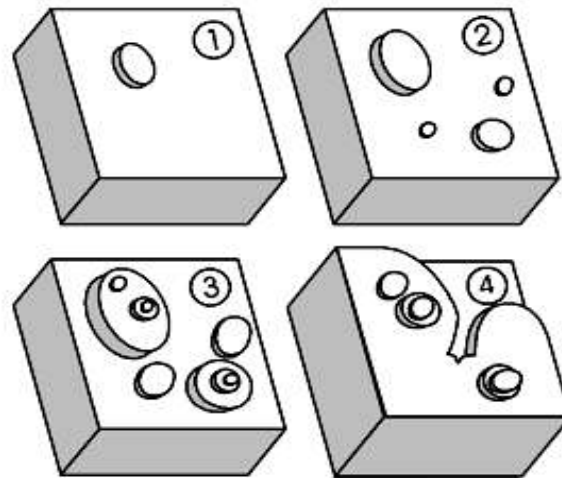
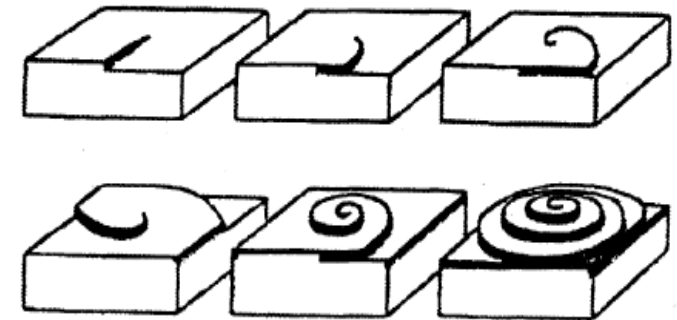


Figure 4: Crystal growth by two-dimensional mechanism

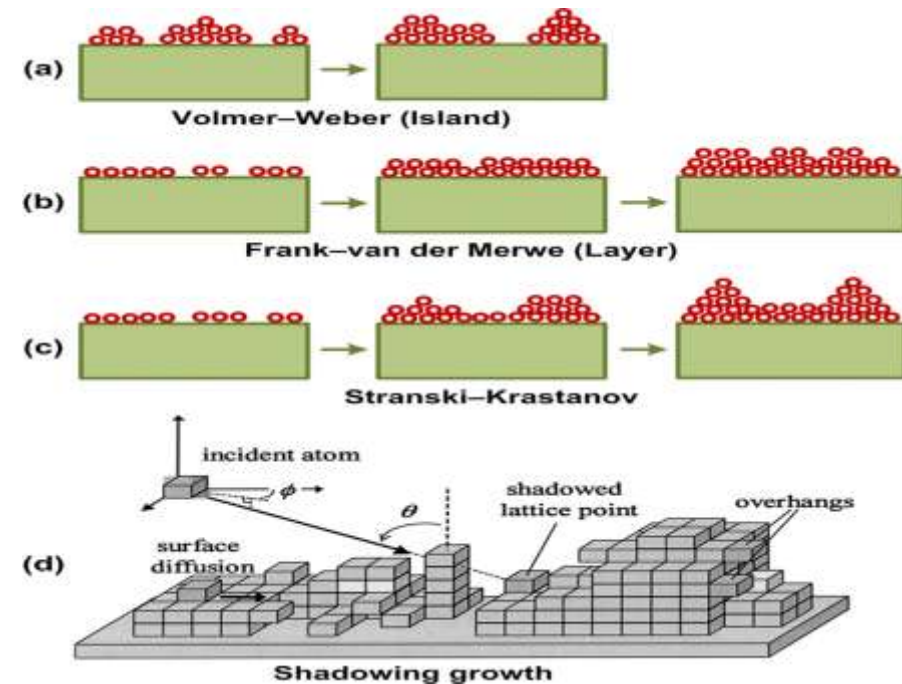
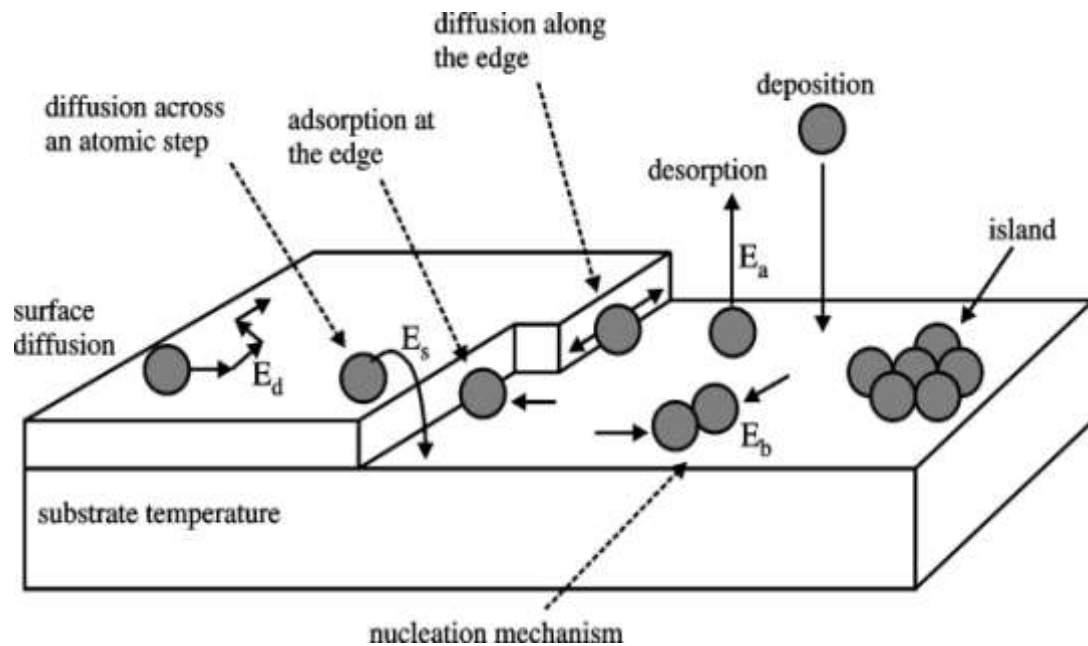
Ανάπτυξη ανά επίπεδα με μηχανισμό 1) μονοπυρηνικό 2) πολυπυρηνικό 3) πυρήνα πάνω σε πυρήνα 4) ανάπτυξη σε σπειροειδείς εξαρθρώσεις



Μοντέλο σπειροειδούς ανάπτυξης **Burton, Cabrera, Frank (1951)**

Στάδια λιθογένεσης-κρυσταλλική συσσώρευση

- Επιταξία= ανάπτυξη μονοκρυσταλλικού στρώματος- πάνω σε όμοια προσανατολισμένο μονοκρυσταλλικό υπόστρωμα.
- Αυτοεπιταξία= κρυσταλλικά στρώματα ίδιας σύστασης,
- Ετεροεπιταξία= Υπόστρωμα διαφορετικού υλικού. Λίθοι μεικτής σύστασης π.χ CaOx -υδροξυαπατίτη $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



Matrix- Θεμέλια οργανική ουσία

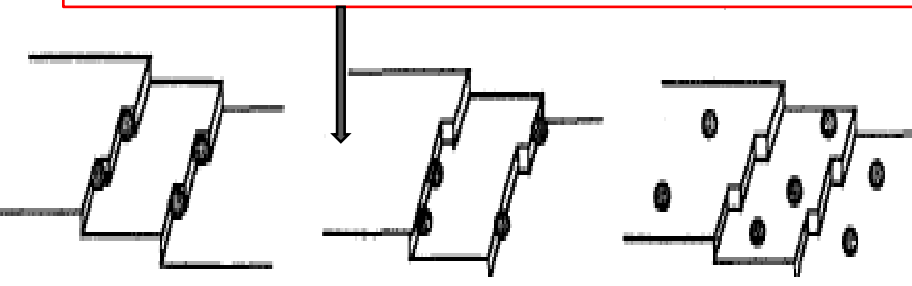
- ✓ Μη κρυσταλλικό στοιχείο των πυρήνων
- ✓ **Σύσταση:**
 - 65% πρωτεΐνη (Tamm-Horsafall, νεφροκαλσίνη, πρωτεΐνη πλούσια σε α,γ καρβοξυγλουταμινικό οξύ, λιθοσταθίνη, αλβουμίνη, γλυκοζαμινογλυκάνες, ουσία Α-μουκοπρωτεΐνη) ,
 - 9% σάκχαρα,
 - 5% γλυκοζαμίνη,
 - 10% νερό και 12% οργανικά υπολείμματα. *Boyce, Hess&Kok*
- ✓ Πρωτεΐνες φλεγμονής (κινινογόνο, ινωδογόνο, C3a, ανοσοσφαιρίνες, ντιφενσίνη). Λοιμώξεις του ουροποιητικού.

Ουσία συγκολλητική για τους κρυστάλλους και επαγωγέας πυρηνοποίησης.

Αναστολή λιθογένεσης-Μηχανισμοί

Jong-Min Kim et al , colloids and surfaces

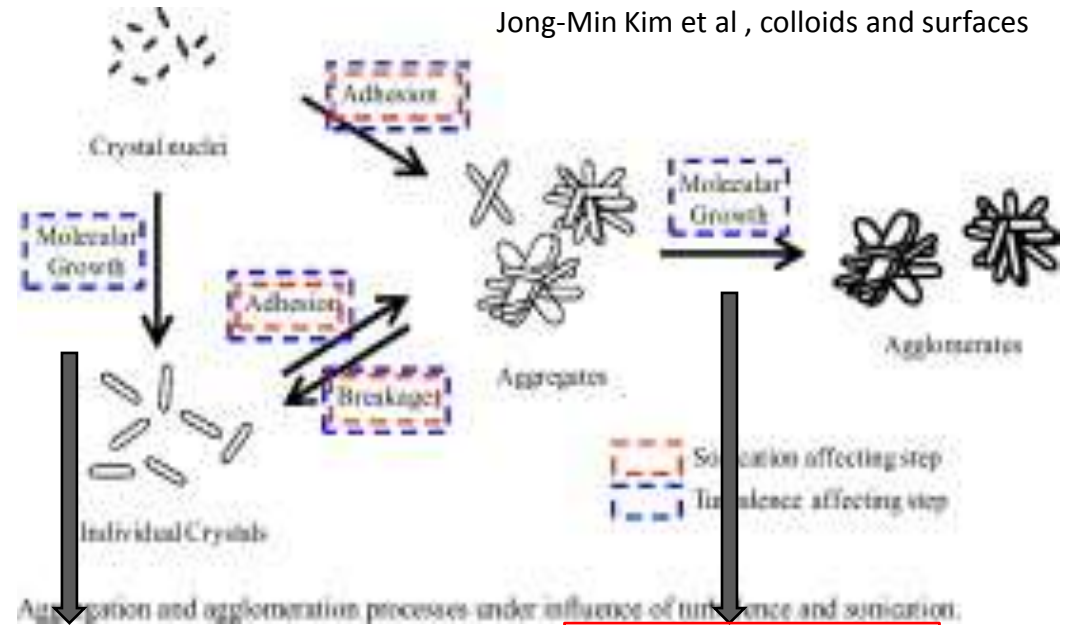
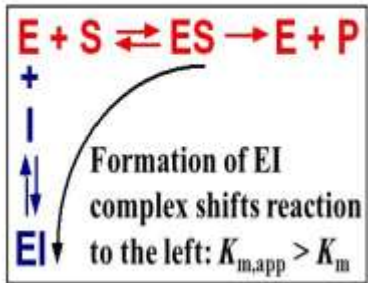
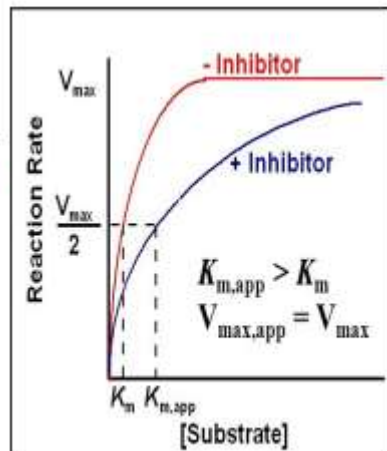
1) **Συναγωνιστική αναστολή στα ενεργά κέντρα του υποστρώματος**



Relating the Michaelis-Menten equation, the v vs. $[S]$ plot, and the physical picture of competitive inhibition

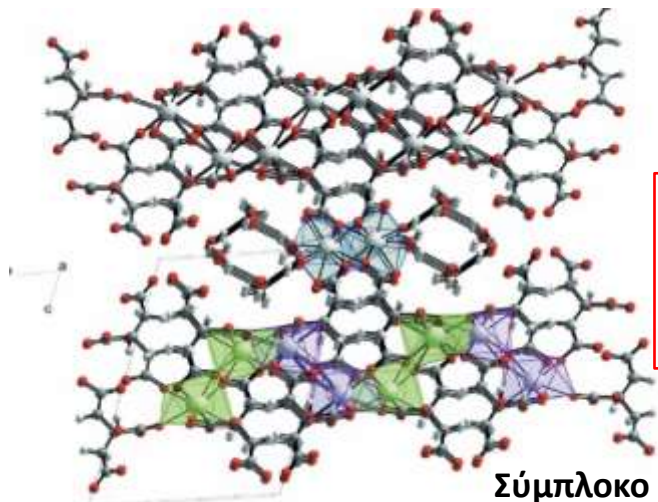
Inhibitor competes with substrate, decreasing its apparent affinity:
 $K_{m,app} > K_m$

Αυξημένη συγγένεια πρόσδεσης



2) **Αναστολή αύξησης κρυστάλλου**

3) **Αναστολή ανάπτυξης και συσσώρευσης κρυστάλλου**



4) **Σύμπλοκα αναστολέα-δομικής μονάδας**

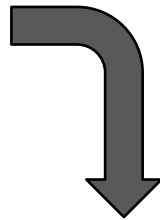
Σύμπλοκο κιτρικών-ασβεστίου

ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
<p>1) Κιτρικά Ο ΙΣΧΥΡΟΤΕΡΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΛΙΘΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</p>	<p><i>Σύμπλοκα με Ασβέστιο.</i> Αναστολείς κρυσταλλικής ανάπτυξης. <i>Λιθίαση οξαλικού/φωσφορικού ασβεστίου.</i></p>
<p>2) Μαγνήσιο</p>	<p>Σύμπλοκα με οξαλικά. Συνεργική δράση με κιτρικά, Αναστολή κρυσταλλικής ανάπτυξης. <i>Λίθοι οξαλικού ασβεστίου</i></p>
<p>3) Ανόργανο πυροφωσφορικό</p>	<p><i>Σύμπλοκα με Ασβέστιο.</i> Αναστολή κρυσταλλικής ανάπτυξης. <i>Λίθοι οξαλικού ασβεστίου</i></p>
<p>4) Γλυκοζαμινογλυκάνες(θειούχα ηπαρίνη - χονδροϊτίνη) Βλεννοπολυσακχαρίτες, RNA</p>	<p>Αναστολείς κρυσταλλικής συσσώρευσης <i>Λίθοι που δεν περιέχουν φωσφορικά (οξαλικού ασβεστίου και ουρικού οξέος)</i></p>
<p>5) Κλάσμα 1 (F1) προθρομβίνης ούρων- Μπικουνίνη-ελαφρά άλυσος της α- θρυψίνης</p>	<p>Αναστολή κυτταρικής συσσώρευσης και ανάπτυξης CaOx</p>
<p>6) Γλυκοπρωτεΐνη-Νεφροκαλσίνη (ισομορφές με γ-καρβοξυγλουταμινικό οξύ)</p>	<p>Αναστολή κρυσταλλικής συσσώρευσης και ανάπτυξης μονοένυδρου CaOx</p>
<p>7) Γλυκοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall (παράγεται στο επιθήλιο του παχέος ανιόντος-άπω εσπειραμένου. Σημείο αγκύρωσης πρωτεασών)</p>	<p>Αναστολή κρυσταλλικής συσσώρευσης μονοένυδρου CaOx. Σε <u>αλκαλικά</u> ούρα. Προαγωγή συσσώρευσης σε <u>όξινα</u>.</p>
<p>8) Γλυκοπρωτεΐνη Ουροποντίνη</p>	<p>Αναστολή πυρηνογένεσης, ανάπτυξης και συσσώρευσης κρυστάλλων CaOx.</p>

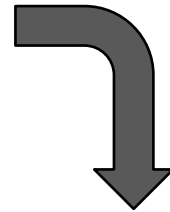
Μηχανισμοί λιθογένεσης- Επικρατούσες θεωρίες

1. Free particle theory

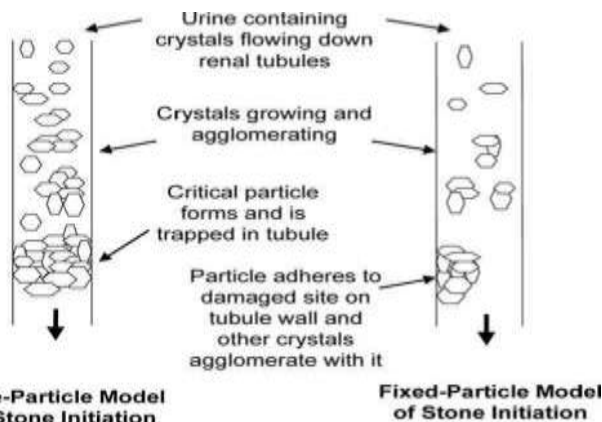
Σταθεροί κρυσταλλικοί πυρήνες στον αυλό του νεφρώνα (ομογενής πυρηνοποίηση)



κρυσταλλικές συνενώσεις μεγέθους ικανού να κατακρατηθούν στους άπω σωληνίσκους του νεφρώνα



απόφραξη και δημιουργία λίθου στους μικρούς κάλυκες.



Kok and Khan 1994

Πρότυπο ανάπτυξης λίθων
στην κυστινουρία

Μηχανισμοί λιθογένεσης

Επικρατούσες θεωρίες

2. *Fixed particle theory*

Θεμελιώδης προϋπόθεση= Σημείο αγκύρωσης
κρυστάλλου

a. Τραυματισμός διάμεσων κυττάρων από οξειδωτικό stress οξαλικών και CaOx κρυστάλλων-θέσεις αγκύρωσης πυρήνων.

Miller et al 2000, Thamilsenan and Khan 1998/1999, Davalos et al 2010

b. Τραυματισμός ενδοθηλίου ευθέων αγγείων Stroller et al 2004

c. Πλάκες του Randall ιδιοπαθής CaOx λιθίαση. Randall 1937

Μηχανισμοί λιθογένεσης

Πλάκες του Randall

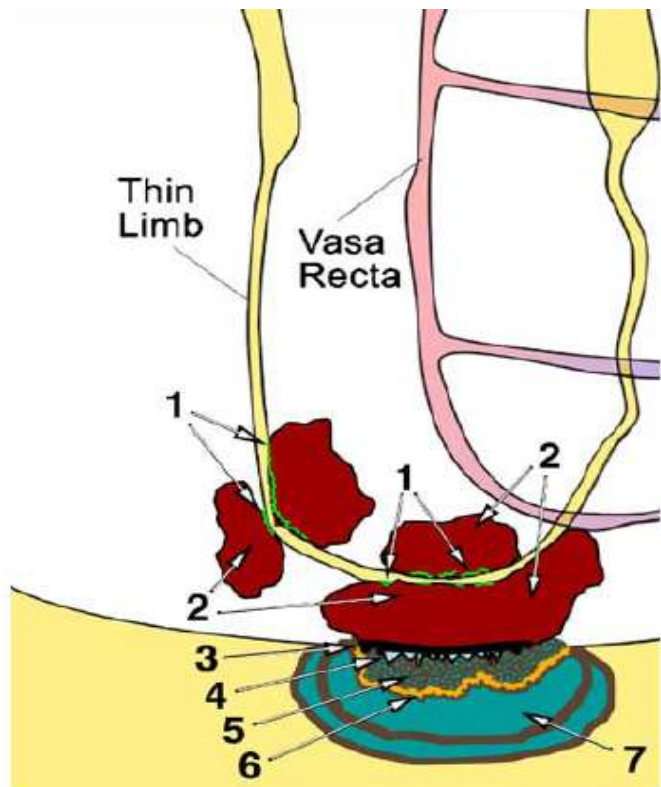
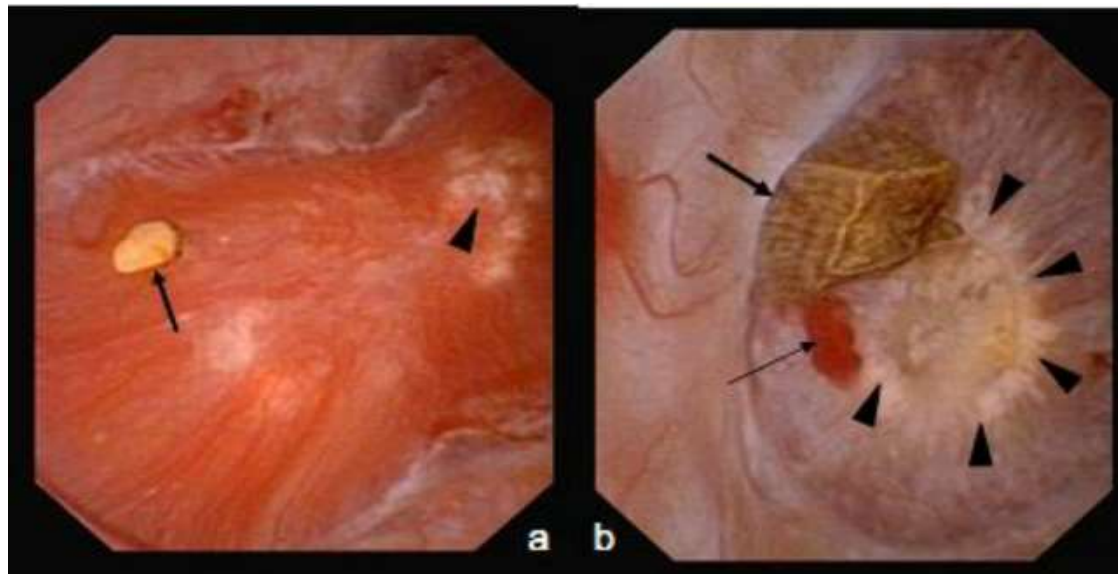


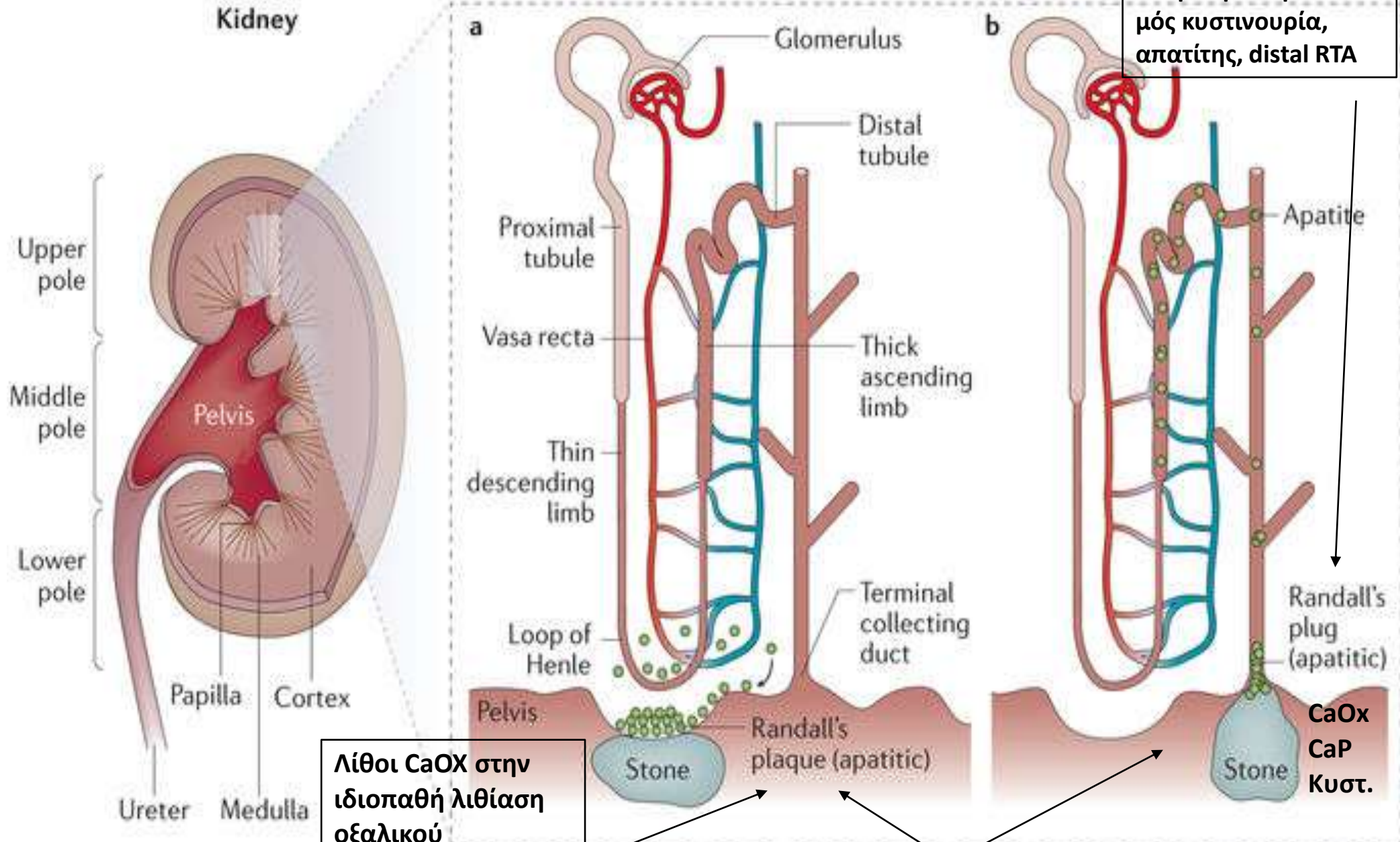
Fig. 6 Schematic representation of stone development in idiopathic calcium oxalate stone formers. The sequence of steps are as follows: 1 apatite deposits develop in the basement membrane of the thin loop of Henle; 2 these apatite deposits extend into the interstitial space and are embedded in matrix, forming islands of interstitial plaque termed Randall's plaque; 3 these areas of interstitial plaque are exposed to the urine due to a loss of urothelial covering; 4 urine proteins and ions coat the exposed interstitial plaque; 5 a layer of amorphous apatite forms on top of the interstitial plaque, and this new mineral layer is coated with urine matrix molecules; 6 a layer of biological apatite with matrix coating forms on the amorphous apatite; 7 a layer of both apatite and CaOx forms, and, at the outer margin of this small stone only CaOx is found



Λίθοι CaOx σε ασθενή με ιδιοπαθή λιθίαση οξαλικού ασβεστίου

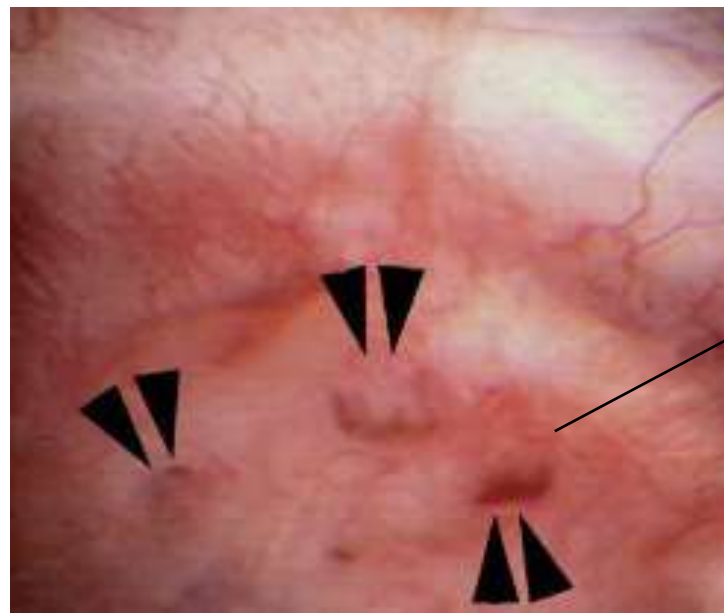
Fixed particle theory

Πρωτοπαθής
υπεροξαλουρία, ΓΕΣ
by pass, πρωτοπαθής
υπερπαραθυρεοειδισ-
μός κυστινουρία,
απατίτης, distal RTA



Λίθοι CaOx στην
ιδιοπαθή λιθίαση
οξαλικού
ασβεστίου σε
πλάκες του Randall

Βρουσίτης

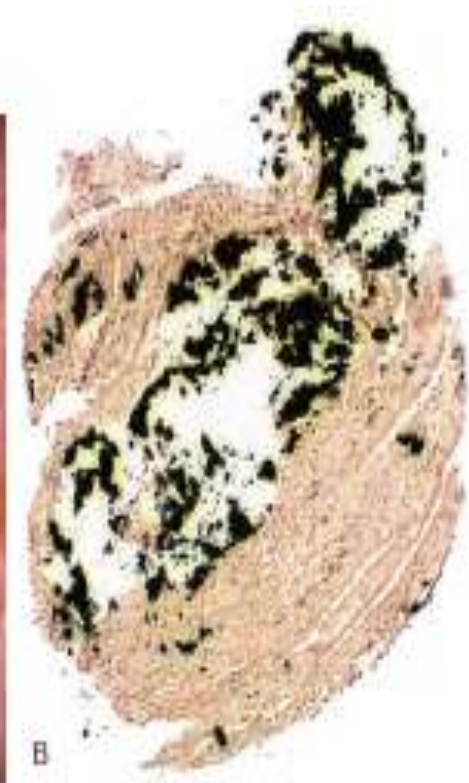
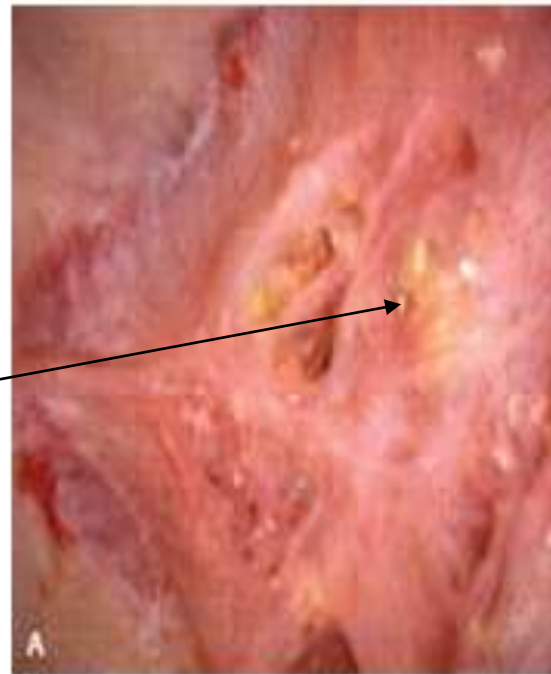


Διατεταμένοι
πόροι του
Bellini στην
νεφρική θηλή

Λίθοι απο πόρους του Bellini
σε ασθενή με ειλεοστομία

Michael Borofski, the university of Chicago

Πλάκες Randall σε ασθενή με
βρουσίτη



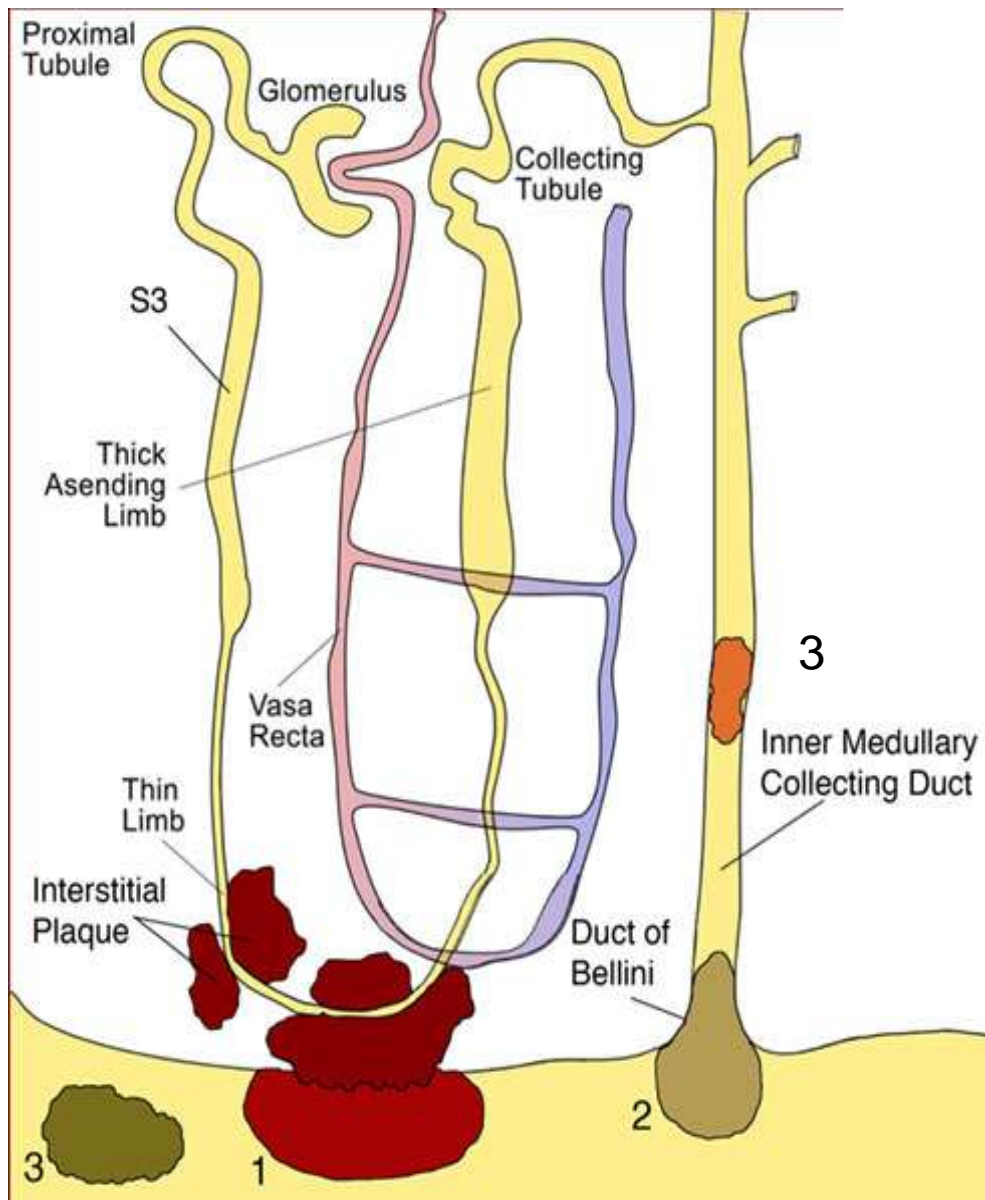
Μηχανισμοί λιθογένεσης- Επικρατούσες θεωρίες

3. Νανοβακτήρια/ ασβεστοποιητικά νανοσωματίδια CNPs

- **Απαίτης στην εξωτερική μεμβράνη- ταχεία απορρόφηση φωσφ. Ca από αίμα** Kajander and Ciftcioglu, 1998
- **Επάγουν νεφρική ασβέστωση σε πειραματόζωα.** Garcia Cuerpo et al 2000
- **Απομονώνονται στις πλακες του Randall** Ciftcioglu, 2008.
Σημαντικός ρόλος σε αθηρωματικές διαδικασίες Shiekh et al 2009

Μηχανισμοί λιθογένεσης

Συγκεντρωτικά



1. Πλάκες του *Randall*. Λιθοί CaOx σε ICSF και στρουβίτες.

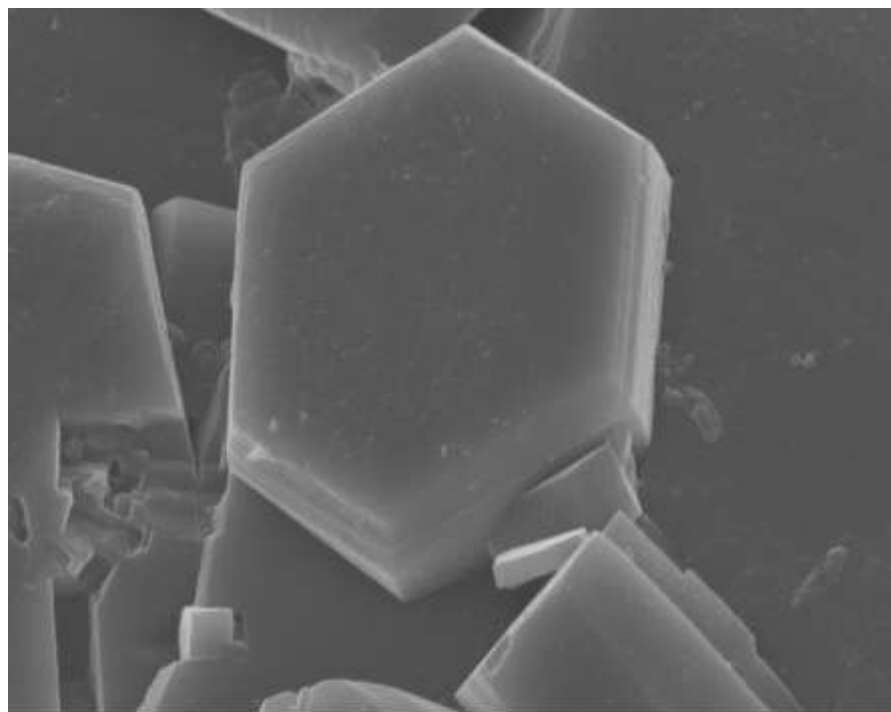
2. Ενδοαυλικές εναποθέσεις στους πόρους του *Bellini*. Στρουβίτες, CaOx , απατίτης, κυστίνη

3. *Free particle* κρύσταλλοι. Κυστινουρία

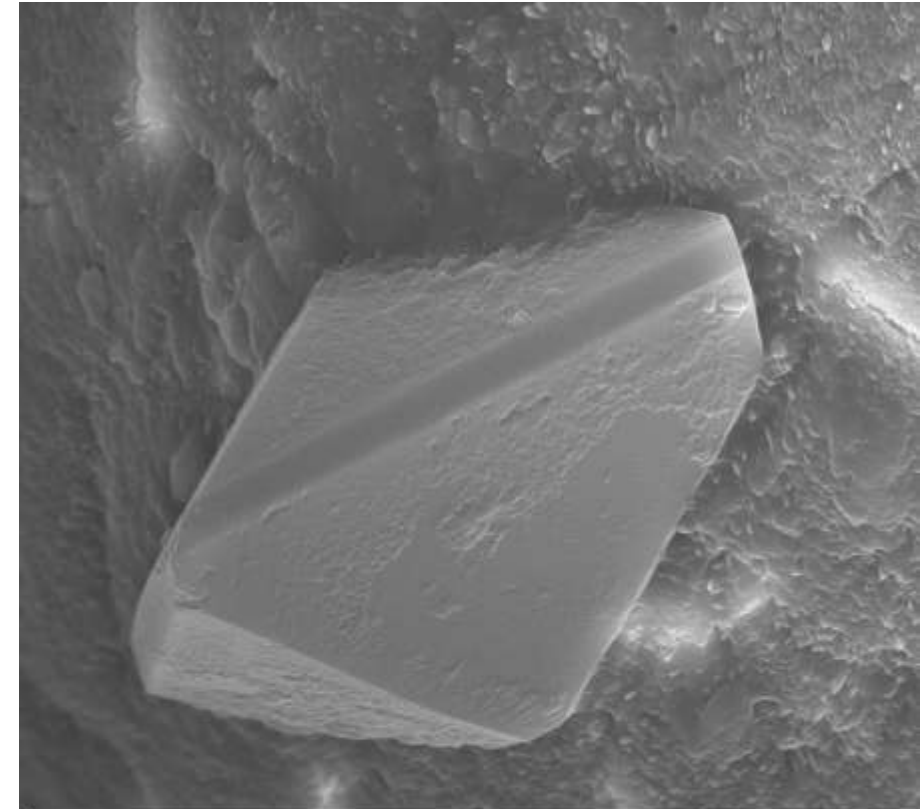
Κατηγορίες λίθων

Chemical name	Mineral name	Chemical formula
Calcium oxalate monohydrate	Whewellite	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Calcium oxalate dihydrate	Wheddelite	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Basic calcium phosphate	Apatite	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Calcium hydroxyl phosphate	Carbonite apatite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
b-tricalcium phosphate	Whitlockite	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Carbonate apatite phosphate	Dahllite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Calcium hydrogen phosphate	Brushite	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Calcium carbonate	Aragonite	CaCO_3
Octacalcium phosphate		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Uric acid	Uricite	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Uric acid dihydrate	Uricite	$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Ammonium urate		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Sodium acid urate monohydrate		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Magnesium ammonium phosphate	Struvite	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Magnesium acid phosphate trihydrate	Newberyite	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Magnesium ammonium phosphate monohydrate	Dittmarite	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Cystine		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Xanthine		
2,8-Dihydroxyadenine		
Proteins		
Cholesterol		
Calcite		
Potassium urate		
Trimagnesium phosphate		
Melamine		
Matrix		
Drug stones	<ul style="list-style-type: none"> • Active compounds crystallising in urine • Substances impairing urine composition (Section 4.11) 	
Foreign body calculi		

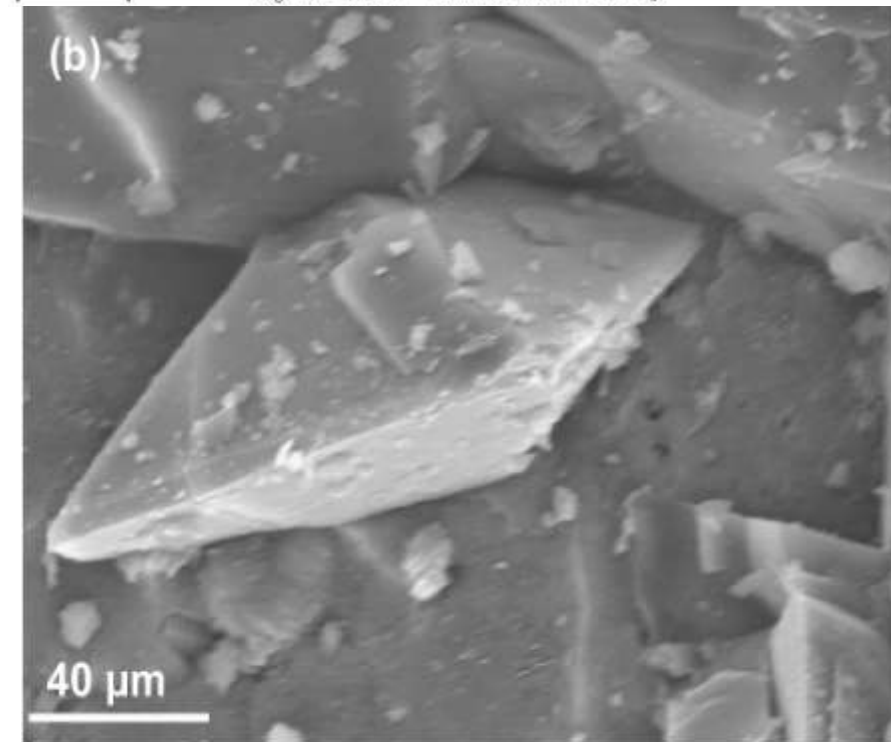
Εξαγωνικοί κρύσταλλοι κυστίνης



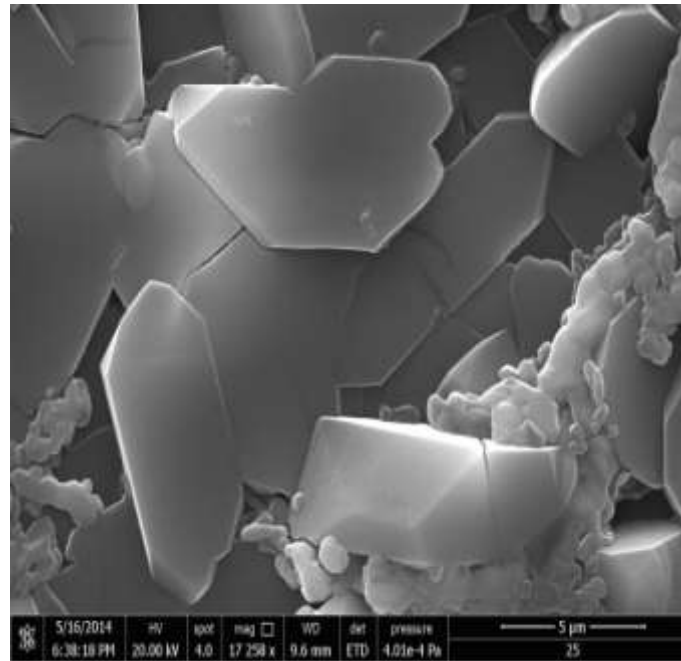
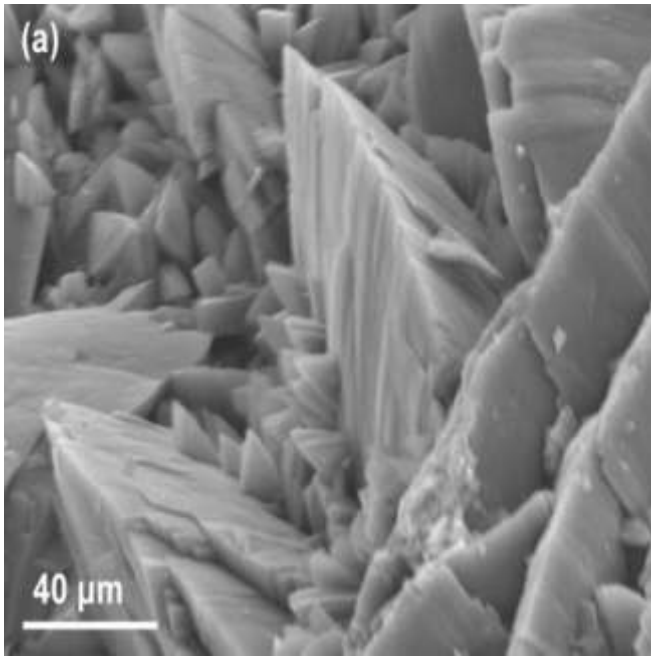
Mag = 7.07 K X EHT = 10.00 kV Date :20 Jun 2007 FORTH/ICE-HT
2µm WD = 4 mm Time :18:40:18 LEO SUPRA 35VP
Signal A = InLens Noise Reduction = Pixel Avg.



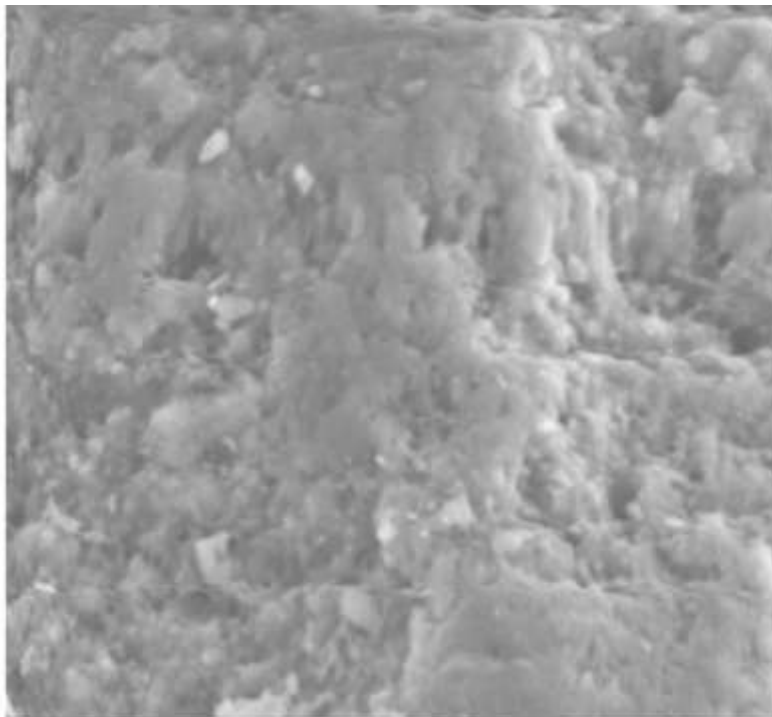
Mag = 3.59 K X EHT = 15.00 kV Date :17 Jul 2012 FORTH/ICE-HT
2µm WD = 4 mm Time :11:09:57 Zeiss SUPRA 35VP
Signal A = InLens Noise Reduction = Line Avg.



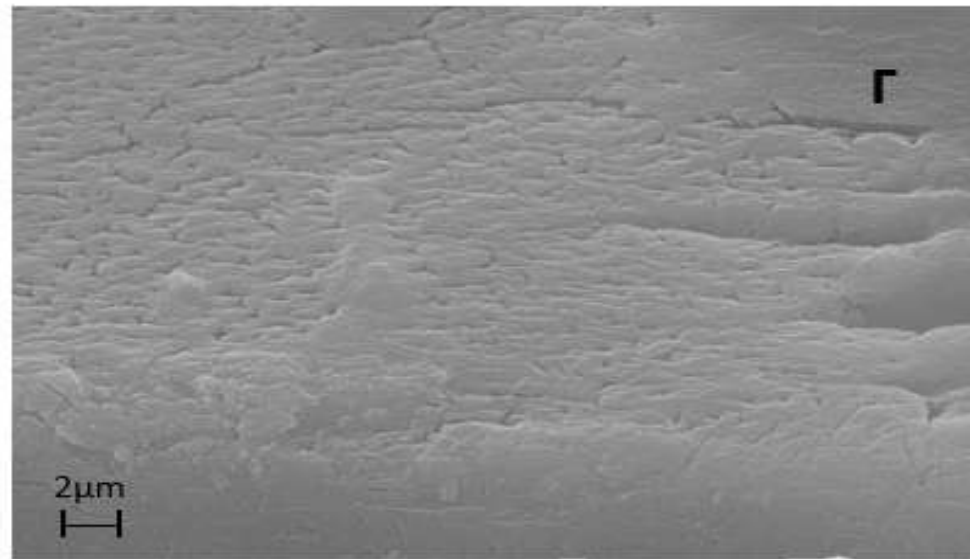
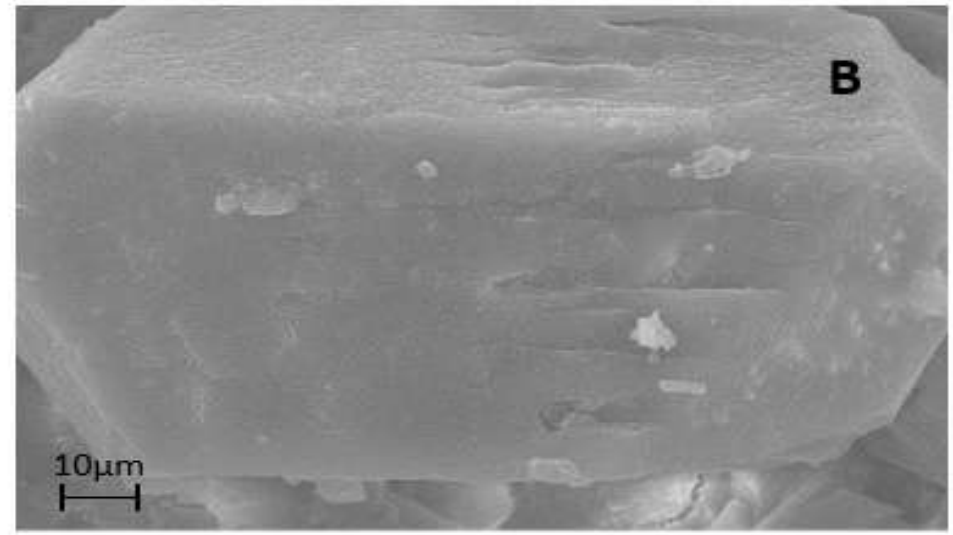
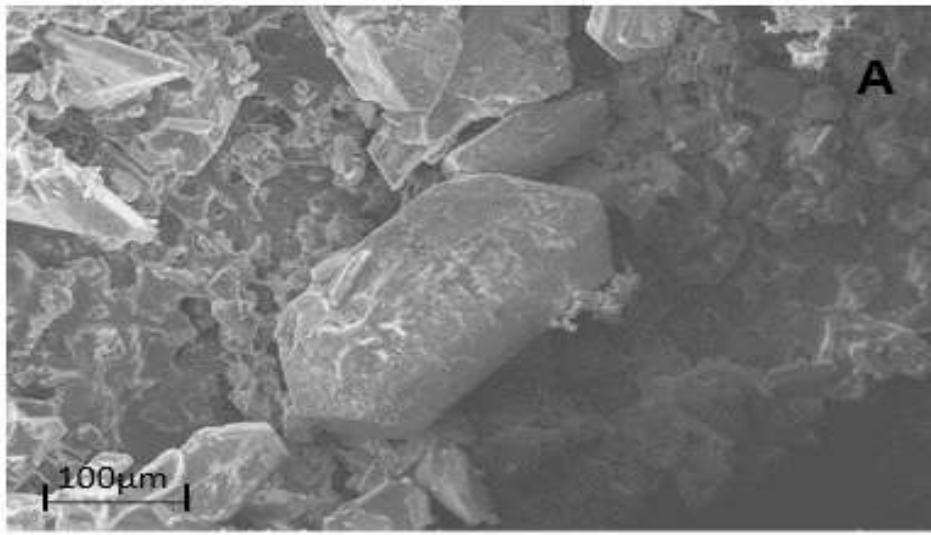
Λίθοι διένυδρο οξαλικού ασβεστίου. Τριγωνική διπυραμίδα AP και Τετραγωνική διπυραμίδα με εμφάνιση πλευρικών εδρών ΔΕ



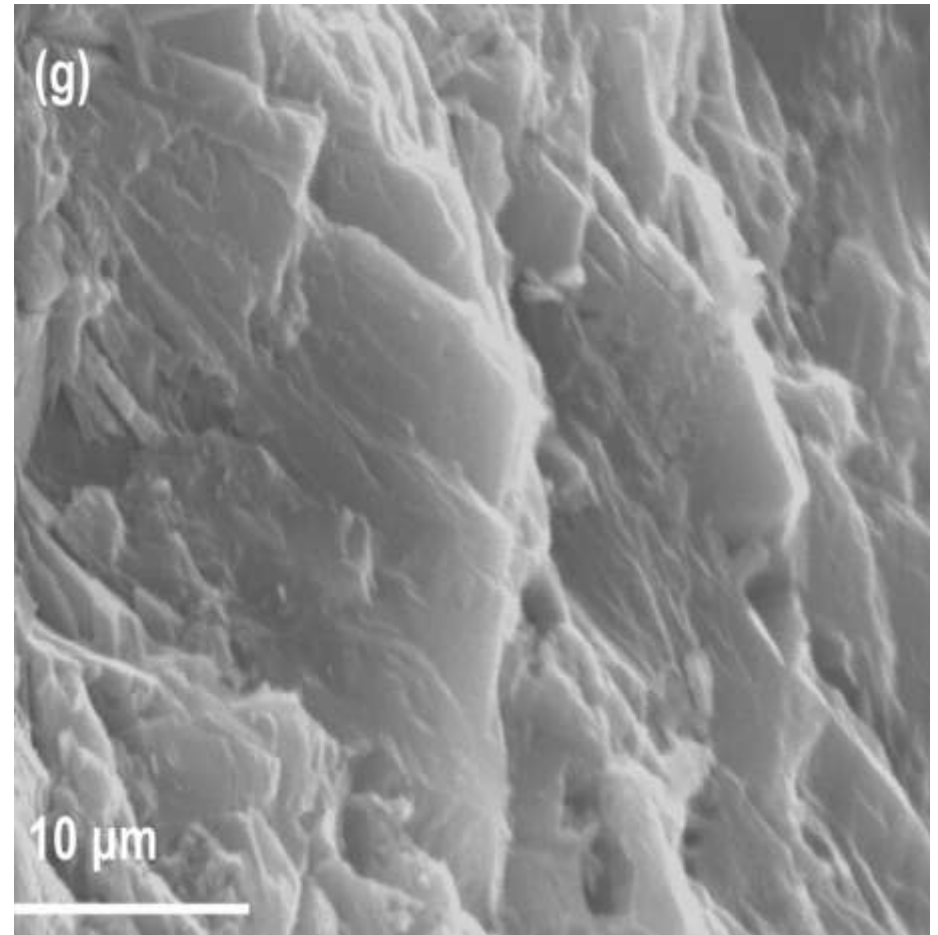
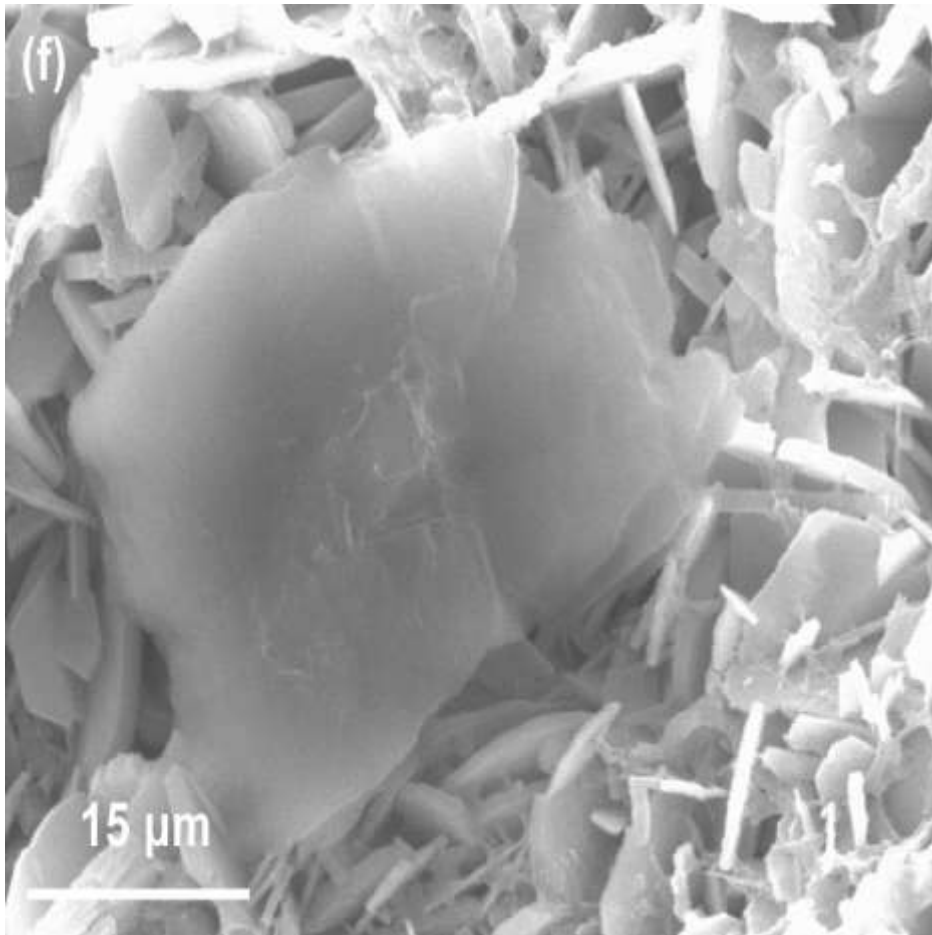
Επιμήκη εξαγωνικά
πρίσματα
μονοένυδρο
οξαλικού ασβεστίου



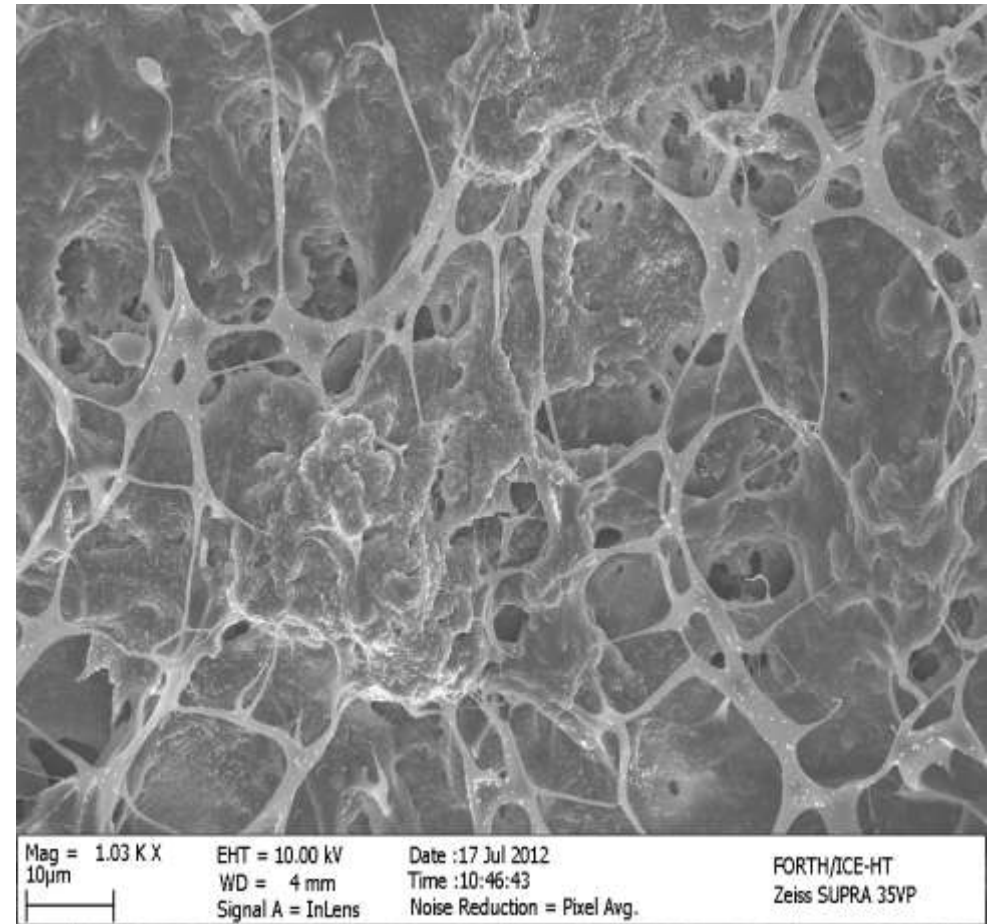
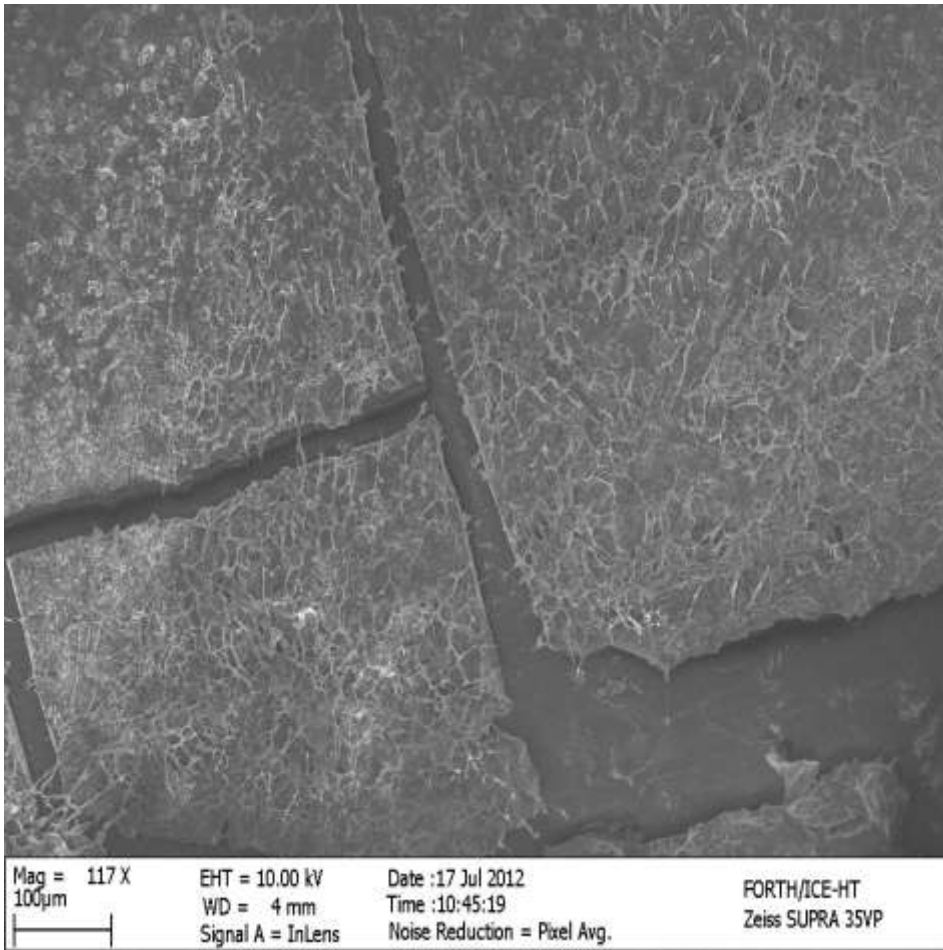
Ο υδροξυαπατίτης
εμφανίζεται με την
μορφή νανοκρυστάλλων



Στρουβίτης. Χαρακτηριστικό σχήμα φερέτρου. Μεγάλο μέγεθος κρυστάλλου μήκος 300 μm -πλάτος 150 μm



Κρύσταλλοι ουρικού οξέος



Biofilm σε pigtail

Ευχαριστώ

