Iter diagnostico e terapia della calcolosi

00006

Autori

Marzia Pasquali
Marco Lombardi (redattore)
Giuseppe Vezzoli (redattore)
Martino Marangella (redattore)
Sandro Mazzaferro (redattore)
Adamasco Cupisti (redattore)
Renata Caudarella (redattore)
Emanuele Croppi (redattore)

Contenuti

1. Abstract
2. Premesse - Introduzione
3. Scopi e obiettivi
4. Classificazione
5. Aspetti genetici
6. Implicazioni metabolismo osseo
7. Valutazione clinica
8. Valutazione metabolica
9. Valutazione strumentale
10. Terapia dietetica
11. Terapia medica

Abstract

release **2** revisionata il **24 giugno 2011 14:36** da **Marzia Pasquali**

La nefrolitiasi è una malattia diffusa nella popolazione generale con una prevalenza in aumento negli ultimi anni. La sua rilevanza clinica è gravata dalla tendenza a recidivare comportando così un rischio aggiuntivo di complicanze sia renali (fino alla malattia renale cronica) che extrarenali (come la malattia metabolica dell'osso). D'altra parte l'inquadramento clinico della malattia può essere complesso. La classificazione della calcolosi in base alla natura chimica del calcolo evidenzia la varietà eziologica della patologia. Inoltre le diverse malattie che posso causare nefrolitiasi includono anche dei geni tra i loro determinanti. Malattie comuni e malattie rare compongono perciò il capitolo della nefrolitiasi ed il medico deve saperle riconoscere. La valutazione clinica è necessaria per identificare il tipo di malattia che causa la calcolosi ma anche utile per identificare i pazienti a maggior rischio di recidive e/o di complicanze. Le indagini biochimiche e strumentali da utilizzare variano in rapporto alla gravità della malattia. Così una valutazione basale è necessaria per individuare il grado di attività di malattia, le forme di calcolosi secondaria, i pazienti recidivanti e per selezionare i pazienti a rischio di malattia renale cronica e/o malattia metabolica dell'osso. Una successiva valutazione più specifica può essere basata sul tipo di calcolosi, se già individuata, e sulla presenza di fattori di rischio già noti. L'inquadramento clinico del paziente, con le acquisizioni sulla possibile eziologia e sui meccanismi fisiopatologici della malattia sottostante, infine consente di adottare un programma terapeutico personalizzato che dovrebbe avere come obiettivi: la correzione delle eventuali alterazioni metaboliche, la riduzione delle recidive e la correzione di manifestazioni extrarenali di malattie sistemiche.

Premesse - Introduzione

release **1** pubblicata il **24 giugno 2011 11:50** da **Marzia Pasquali**

La crescente prevalenza ed incidenza della nefrolitiasi evidenziano l'importanza epidemiologica della malattia (Romero V, 2010) figura 1, figura 2, figura 3 . La calcolosi renale è inoltre una malattia spesso recidivante; si stima che almeno il 50% dei calcolotici avrà una recidiva entro 10 anni dal primo episodio litiasico (Ljunghall S,1984). La terapia chirurgica mininvasiva ha rivoluzionato il decorso della fase acuta e dei casi complicati di calcolosi , ma non ha ridotto il rate di recidiva. La recidiva causa non soltanto dolore e distress negli affetti, ma anche complicanze tali da condurre nel tempo alla insufficienza renale cronica.

La calcolosi renale, sebbene a volte percepita come una malattia acuta e focalizzata al solo evento della colica, è invece spesso conseguenza di un disordine più complesso. Alterazioni metaboliche, patologie sistemiche a carico di altri organi o apparati, malattie ereditarie renali o extrarenali costituiscono le cause principali della nefrolitiasi e delle sue complicanze.

Lo studio metabolico e la terapia medica sono entrambe elementi importanti nella gestione clinica della calcolosi renale.

Lo studio metabolico è importante nel predire il probabile tipo di calcolosi (se non è disponibile materiale del calcolo per l'esame chimico), nell'identificare cause secondarie e fattori di rischio

metabolici e nella valutazione della prognosi.

L'inquadramento eziopatologico della nefrolitiasi è poi fondamentale per poter identificare, anche se non in tutti i casi, una terapia medica mirata (Johri A, 2010). Modifiche sullo stile di vita (Hosking DH, 1983) e alcune forme di terapia medica (Pearle MS, 1999) sono importanti per ridurre il tasso di recidive ed il rischio di procedure urologiche, di infezione, di ostruzione e di altre complicanze come il coinvolgimento osseo ed il danno funzionale renale.

Figure

Table 1

Reported Kidney Stone Prevalence by Country and Year

Country	Year	Population	Prevalence
United States	1964–1972	All	2.62%
	1976–1980	All	3.8%
	1982	All	5.4%
	1988-994	All	5.2%
Italy	1983	All	1.17%
	1993–1994	All	1.72%
Scotland	1977	All	3.83%
	1987	All	3.5%
Spain	1977	All	0.1%
	1979	All	3.0%
	1984	All	4.16%
	1987	All	2.0%

Figura 1.

Table 3
Reported Regional Kidney Stone Prevalence Rates per Country and Year

Region	Year	Population	Prevalence
Buenos Aires, Argentina	1998	Age ≥ 19 y	5.14%
	1998	All	3.96%
Thebes, Greece	2005	Age ≥ 14 y	15.2%
Iceland	1991	All	3.9%
Milan, Italy	1986	Age ≥ 25 y	5.9%
	1998	Age ≥ 25 y	9.0%
Northeast Thailand	1997	Age 17–80 y	16.9%
Seoul, Korea	1998	Age 40–79 y	5.0%
Balearic Islands, Spain	1990	All	14.3%
Hellin, Spain	1996	All	0.26%
Taiwan, China	2002	All	9.6%
Eastern Tennessee	1986	Uranium-exposed workers	18.5%

Figura 2.

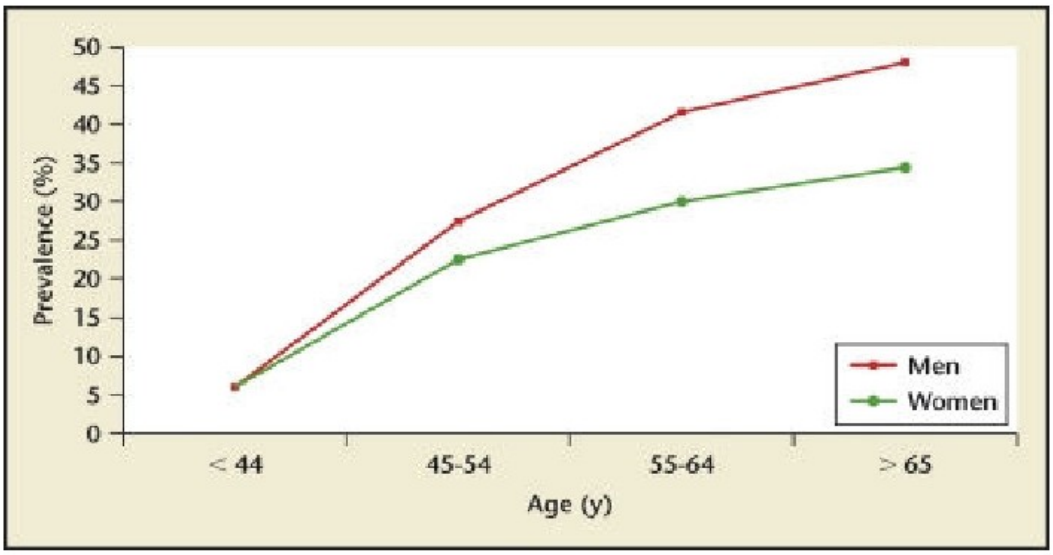


Figura 3.

Scopi e obiettivi

release **1** pubblicata il **24 giugno 2011 11:16** da **Marzia Pasquali**

- Indicare un percorso diagnostico per identificare le cause e le complicanze della calcolosi renale con una valutazione clinico/biochimica e strumentale.

- Indicare alcuni principi di terapia (dietetica e medica) per la cura della nefrolitiasi e prevenzione delle complicanze

PROSPETTIVE FUTURE: Tracciare un percorso diagnostico, terapeutico e di prevenzione condiviso tra i medici di base e gli specialisti coinvolti nella gestione del paziente con calcolosi renale.

Classificazione

release **1** pubblicata il **24 giugno 2011 13:45** da **Marco Lombardi**

Marco Lombardi (Firenze)

Introduzione

La calcolosi urinaria è una malattia ampiamente diffusa nella popolazione generale. La sua prevalenza nella popolazione adulta del nostro Paese varia fra l'1% ed il 10% (Figura 1)

La sua naturale tendenza alle recidive, determina elevati costi individuali e sociali che derivano sia dalla clinica propria della malattia, che dai provvedimenti diagnostici e terapeutici necessari alla sua gestione (Figura 2)

La ricaduta che questa patologia induce provoca un impegno che idealmente in occasione della colica renale parte dall'ospedale, nei dipartimenti dell'emergenza ed urgenza (Figura 3) , si riverbera sul territorio ("Figura 4") ed al fine torna a distribuirsi tra il SSN ed il paziente, che tutt'oggi è chiamato a contribuire in maniera veramente abnorme ed iniqua alla gestione della sua malattia (Figura 5 e Figura 6).

La calcolosi urinaria infatti non deve essere intesa come una malattia esclusiva delle vie urinarie, ma comporta anche un rischio -oramai noto- per tutto l'apparato urinario ed in particolar modo ha insita in se la possibilità di produrre malattia renale cronica o Chronic Kidney Disease (CKD). Sono diverse le forme di nefrolitiasi che se non adeguatamente trattate possono condurre sino alla insufficienza renale avanzata sia per le complicanze che gli possono conseguire (ad esempio nella calcolosi infetta), che per le patologie di base che la possono produrre (ad esempio la cistinuria o la iperossaluria primitiva o

l'iperparatiroidismo).

La classificazione

La classificazione che adotteremo in questa breve trattazione si basa essenzialmente sulla composizione dei calcoli, ma non solo. Ovviamente non sarebbe di alcun interesse pratico adottare una classificazione basata sulla stretta composizione fisico-chimica dei calcoli, che sarebbe capziosa e veramente poco pratica (Figura 7) . Viceversa si adotta una classificazione eminenetemente clinico-pratica che parte dai principali componenti i calcoli urinari (Figura 8)

In modo ancor più pratico comunque la calcolosi urinaria dovrebbe essere inizialmente distinta in calcolosi in fase ***calcica*** e ***non-calcica*** poiché è oramai acclarato ai cultori della materia (ma non ancora abbastanza tra chi è deputato alla assistenza di tale tipo di paziente, alias molti urologi, nefrologi, internisti, MMG, endocrinologi, radiologi, infermieri ed alla maggior parte dei pazienti stessi) che la calcolosi renale, soprattutto alcune forme in fase ***calcica,*** ha anche un elevato rischio di malattia metabolica ossea o Metabolic Bone Disease (MBD).

La calcolosi urinaria in fase ***calcica*** annovera tra le sue forme quella costituita da ossalato e/o fosfato di calcio che sono in assoluto le calcolosi urinarie più frequenti (Fig.8). Le forme di calcolosi urinaria ***non-calciche*** sono essenzialmente costituite dalla calcolosi uratica, dalla infetta e dalla cistinica (Figura 8).

In tabella I (Figura 9) è enunciata la classificazione qui proposta basata sulla composizione del calcolo che comprende ovviamente anche le forme a composizione **mista**. Il pregio di questa classificazione oltre a quello della semplicità e della estrema praticità è anche quello di tenere in considerazione che i diversi tipi di composizione dei calcoli possono avere patogenesi e eziologie differenti (Figura 10), il che condiziona come verrà trattato in altra parte di questo sito un diverso approccio dietetico-terapeutico e talvolta anche idropinico.

Sempre dal punto di vista meramente classificativo e sempre su un piano clinico-pratico è possibile oltre che mandatario distinguere se il paziente con calcolosi urinaria ha una forma recidivante e se è a rischio di complicanze sistemiche quali la CKD e la MBD. Sono proprio la conoscenza della composizione del calcolo e della storia clinica del paziente le chiavi per classificare correttamente in elevatissima percentuale i pazienti portatori di tale patologia. E' ovvio pertanto quanto sia importante conservare (alias non disperdere) e soprattutto analizzare in modo attendibile ogni calcolo emesso. Ma al fine di classificare il paziente come a rischio di recidivare o già recidivante è importante anche dipanare 'temporalmente' la storia clinica che i pazienti ci offrono, temporizzando il numero di calcoli prodotti dal paziente. Per far ciò bisogna tener ben distinti i concetti di calcolo prodotto o reperito (con le tecniche di imaging), da calcolo emesso, e da semplice colica renale. Tutto ciò permetterà al clinico deputato all'inquadramento classificativo del paziente di assisterlo successivamente in modo adeguato.

Definiamo infatti come "Paziente recidivante" quello che ha avuto ≥3 nuovi episodi di calcolosi negli ultimi 5 anni. Come sarà specificato nelle parti successive di questo sito, anche un paziente al primo episodio o recidivante occasionale, che presenti però alle indagini di imaging altri calcoli mono/bilaterali andrà classificato come paziente recidivante.

Razionale della classificazione

Il razionale di questo semplice ma pratico modo di classificare il paziente con calcolosi urinaria oltrechè condiviso da molti cultori della materia nel nostro Paese (www.sin-italy.org/GIN/pdf/2010/3/282-289.pdf) è alla base di una miglior presa in carico del paziente stesso. Il paziente dovrà infatti essere gestito secondo un percorso logico, condiviso e con criteri di fattibilità su tutto il territorio nazionale venendo sottoposto sin dal primo evento della malattia ad una valutazione morfo-funzionale renale e clinica generale e di base, per accedere eventualmente ad una valutazione più approfondita o *metabolica*, con il fine di impostare una terapia che avrà lo scopo non solo di ridurre il frequente rischio di recidive ma anche quello assai serio di malattia renale cronica o ossea.

Conclusione

In conclusione per quanto sopra scritto un corretto approccio clinico al paziente affetto da calcolosi urinaria vuole una classificazione semplice, pratica ma composita ovvero che prenda in considerazione i tre livelli classificativi essenziali:

composizione fisico-chimica del calcolo

presenza o meno del rischio di recidività

presenza di rischio di CKD e/o MBD

Bibliografia

1) Serio A, Fraioli A. *Epidemiology of nephrolithiasis.* Nephron 1999; 81(S1):1S26-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9873211

2) Ramello A, Vitale C, Marangella M. *Epidemiology of nephrolithiasis*. J Nephrol, 2000; 13 (suppl. 3):S45—S50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11132032

3) Meliani E, Lombardi M, Vannini R, Pennati P, et al. *Impatto delle coliche renali sul DEA di una grande azienda sanitaria: l'esperienza nell'area fiorentina.* Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche 2005; XVII(4); 16-8. (Documento allegato)

4) Marangella M. I compiti del nefrologo nella nefrolitiasi. G Ital Nefrol 2005; 22 (1):16-27. http://ww http://www.sin-italy.org/GIN/pdf/2005/gin_1_2005/16-Marangella-27.pdf

5) Da: Kidney Stones. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM Lipincott R Ed. 1996.

6) Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, Marangella M et al per il Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale. *Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria.* G Ital Nefrol 2010; 27 (3): 282-89. www.sin-italy.org/GIN/pdf/2010/3/282-289.pdf

Figure

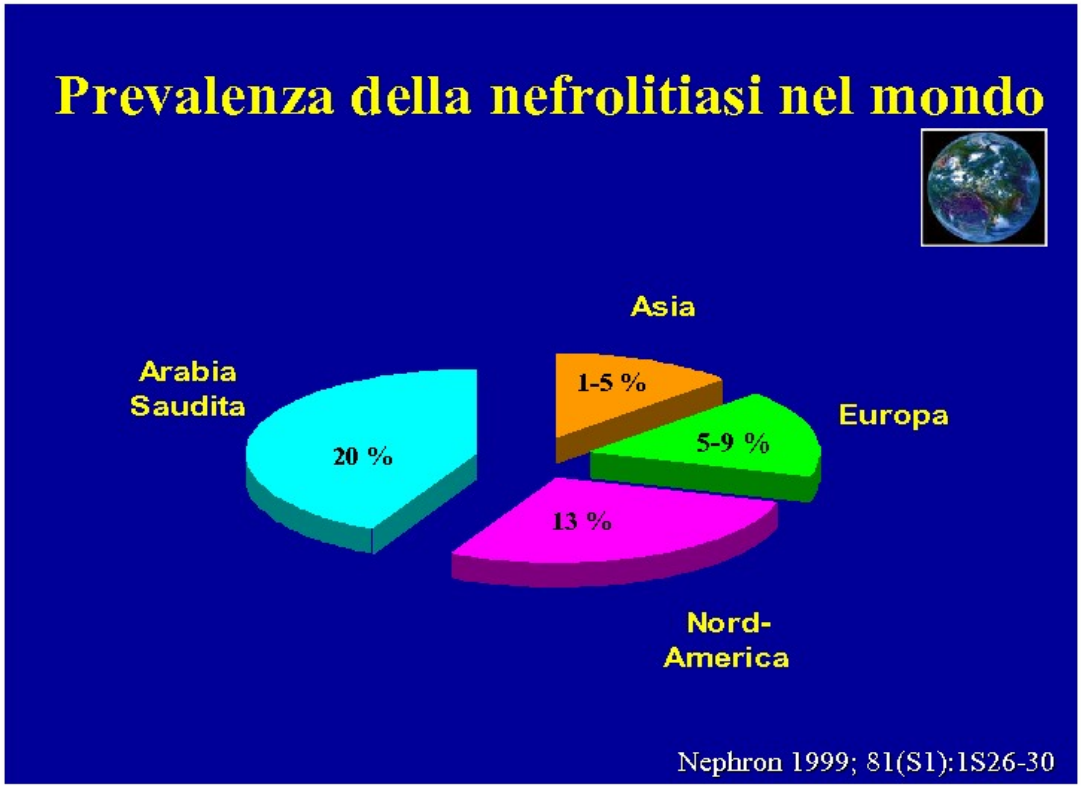


Figura 1.

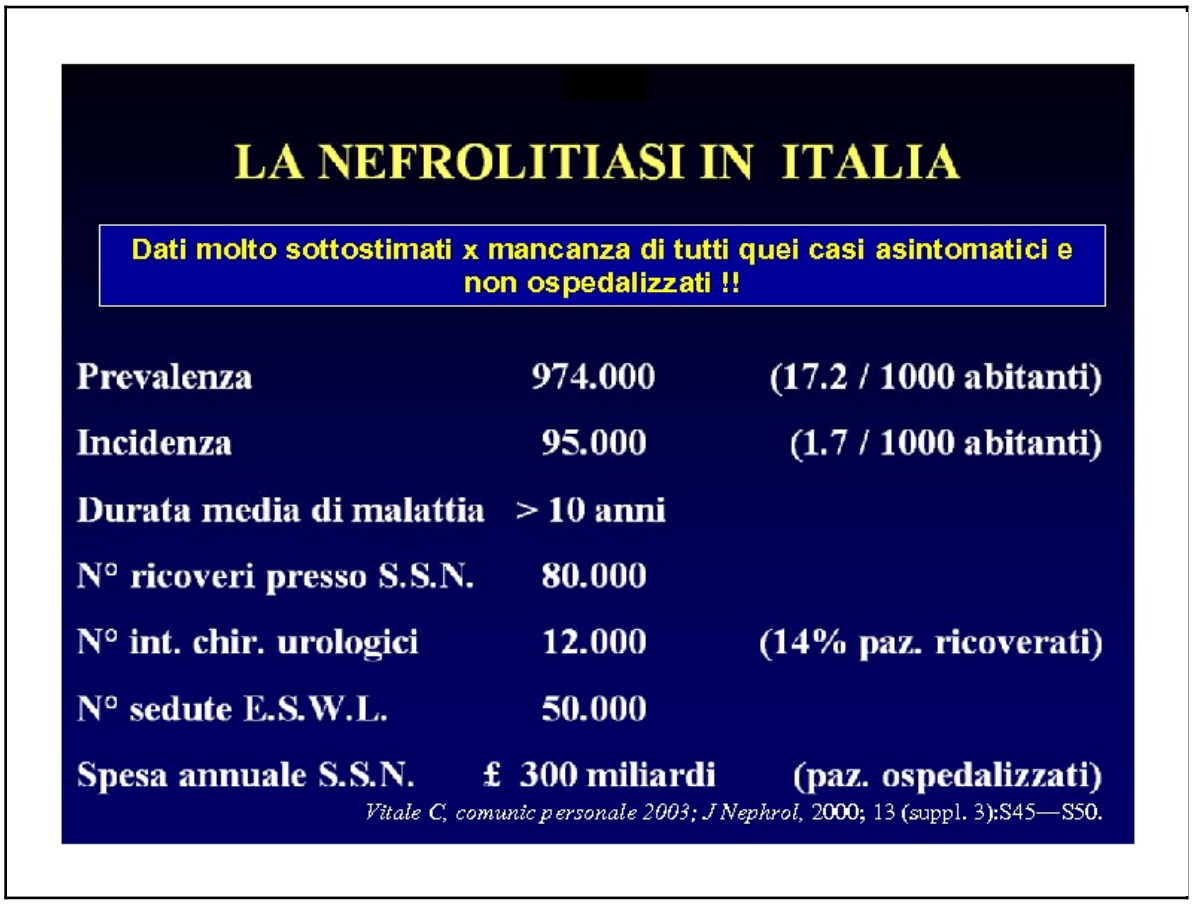


Figura 2.

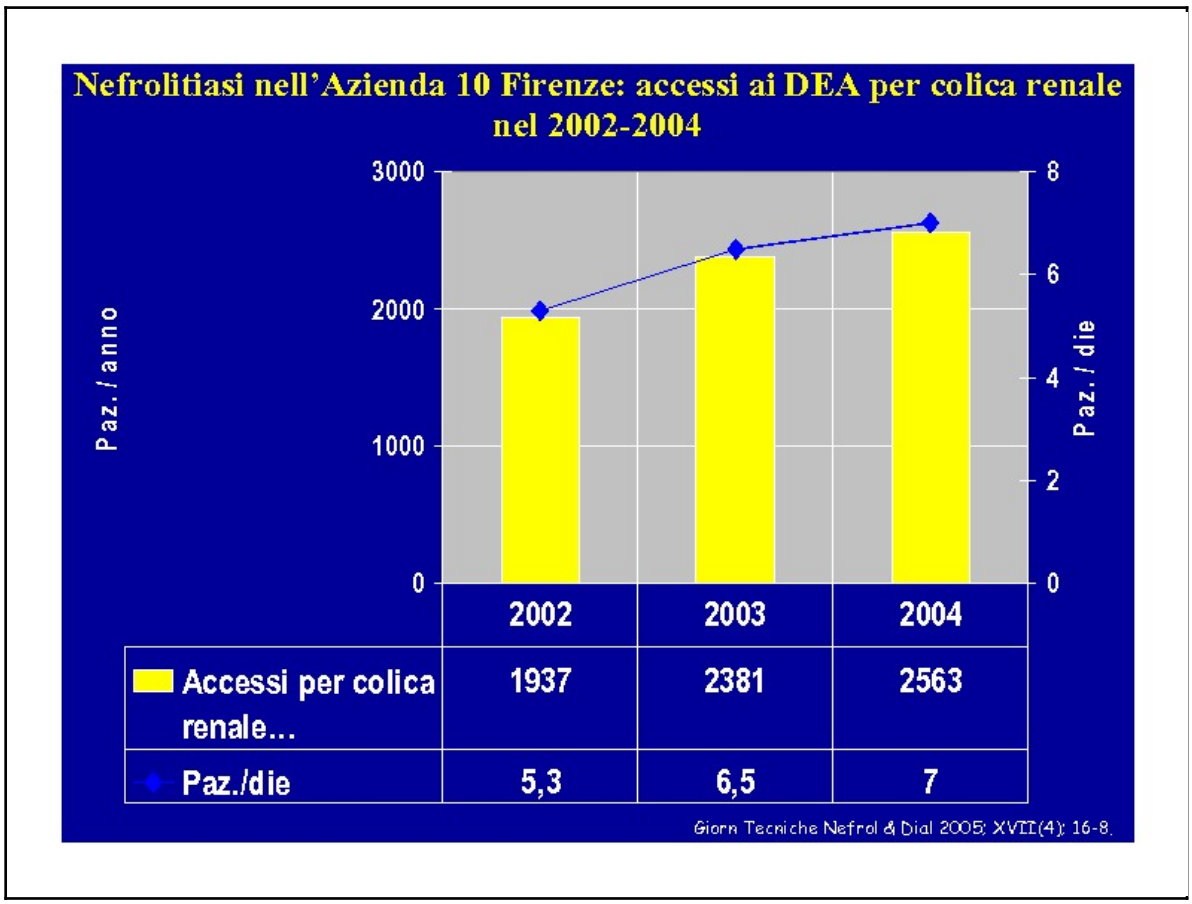


Figura 3.

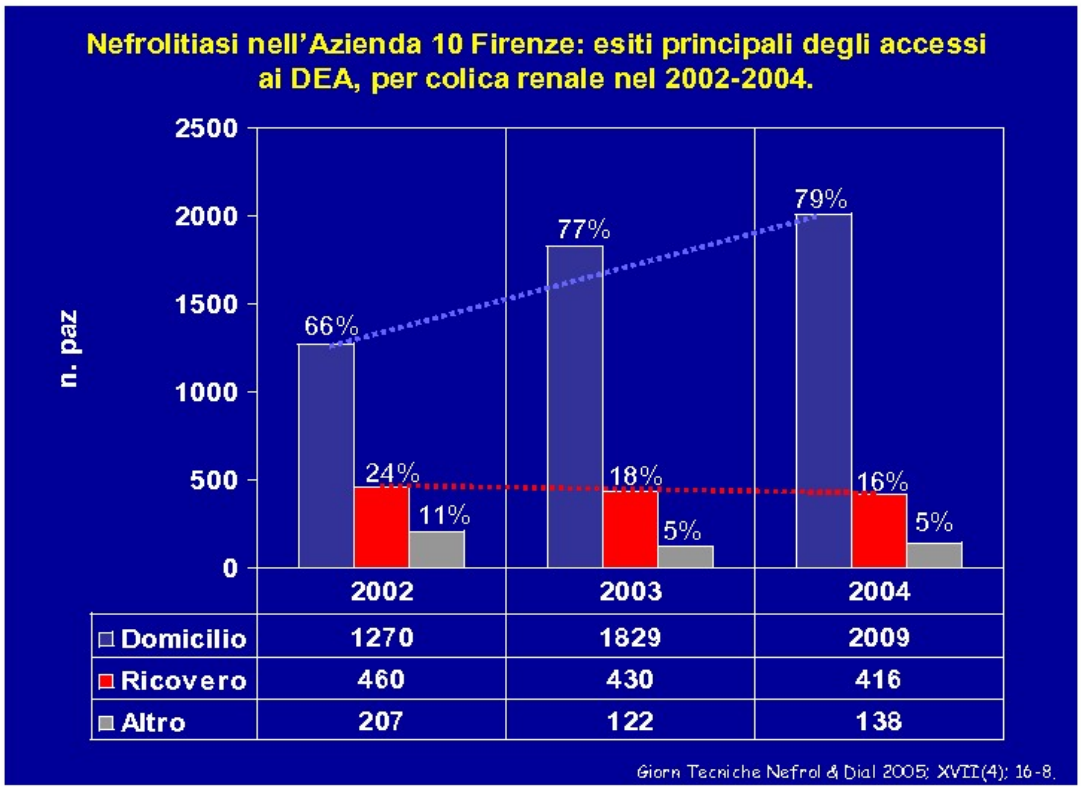

Nefrolitiasi nell'Azienda 10 Firenze: esiti principali degli accessi ai DEA, per colica renale nel 2002-2004.
n. paz
2500
2000
1500
1000
500
0
66%
24%
11%
77%
18%
5%
79%
16%
5%
2002
2003
2004
Domicilio 1270 1829 2009
Ricovero 460 430 416
Altro 207 122 138
Giorn Tecniche Nefrol & Dial 2005; XVII(4): 16-8.

Figura 4.

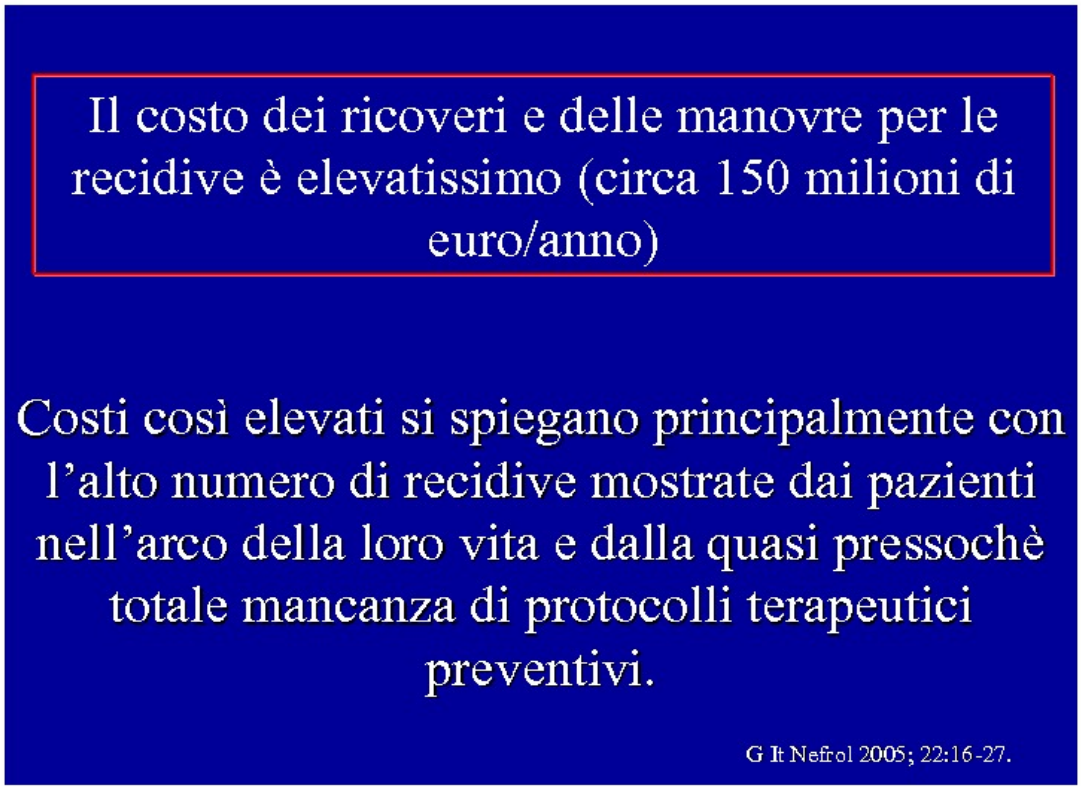

Il costo dei ricoveri e delle manovre per le recidive è elevatissimo (circa 150 milioni di euro/anno)
Costi così elevati si spiegano principalmente con l'alto numero di recidive mostrate dai pazienti nell'arco della loro vita e dalla quasi pressochè totale mancanza di protocolli terapeutici preventivi.
G It Nefrol 2005; 22:16-27.

Figura 5.

Quanto costa l'impegno '*medico*' nella NL?

Marangella e coll. hanno calcolato che la spesa annua di un paziente (ev interventi chirurgici, esami di laboratorio e strumentali, farmaci, giornate di lavoro perse, ecc) in assenza di prevenzione ammonta a 373 €; viceversa se il paziente viene seguito in ambito medico ammonta a 476 € ovvero poco più di 100 € a paziente/anno (ovvero 10.000 € 100/anni paziente).

La prevenzione di un singolo episodio di calcolosi costa mediamente 300 €.

(Attenzione però che la maggior parte di questi costi è a carico -direttamente od indirettamente- del paziente stesso!!)

M. Marangella GIN 2005; 22:16-27.

Figura 6.

Le più comuni fasi cristalline urinarie

TABLE 1. *The most common crystal phases in urine and their solubility products*

Crystal phase	Formula	Solubility product	Reference
Calcium oxalate monohydrate, whewellite (COM)	$CaC_2O_4 \cdot H_2O$	$0.22–0.23 \cdot 10^{-8}$ (mol/L)^2	1, 2
Calcium oxalate dihydrate, whedellite, (COD)	$CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$	$0.51 \cdot 10^{-6}$ (mol/L)^2	1
Calcium oxalate trihydrate (COT)	$CaC_2O_4 \cdot 3H_2O$	$0.82 \cdot 10^{-8}$ (mol/L)^2	1
Amorphous calcium phosphate (ACP)	$Ca(PO_4)_{0.74}H_{0.22}$	$2.29 \cdot 10^{-11}$ (mol/L)^2	3
Octacalcium phosphate (OCP)	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$	$8.30 \cdot 10^{-48}$ (mol/L)^8	4
Hydroxyapatite (HAP)	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	$2.35 \cdot 10^{-59}$ (mol/L)^9	4
Tricalcium phosphate, Whitlockite (TCP)	$Ca_3(PO_4)_2$	$2.83 \cdot 10^{-30}$ (mol/L)^5	4
Di-calcium phosphate anhydrous (DCPA)	$CaHPO_4$	$9.2 \cdot 10^{-8}$ (mol/L)^2	4
Di-calcium phosphate dihydrate, brushite (DCPD)	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	$1.87 \cdot 10^{-7}$ (mol/L)^2	4
Uric acid, anhydrous	$C_5H_4N_4O_3$	$2.0 \cdot 10^{-9}$ (mol/L)^2	5
Uric acid dihydrate	$C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$	—	—
Sodium urate	$NaH \cdot C_5H_2N_4O_3H_2O$	$4.8 \cdot 10^{-5}$ (mol/L)^2	5
Ammonium acid urate	$NH_4H \cdot C_5H_2N_4O_3H_2O$	$1.00 \cdot 10^{-6}$ (mol/L)^2	5
Magnesium ammonium phosphate (MAP)	$MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$	$90 \cdot 10^{-15}$ (mol/L)^3	5
Carbonate apatite, (CarbAp)	$Ca_{10}(PO_4 \cdot CO_3 \cdot OH)_6(OH)_2$	—	
Cystine	$(SCH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH)_2$	$1 \cdot 10^{-20}$ (mol/L)^3	5

Ossalato di calcio; fosfato di calcio; ac. urico

Da: Kidney Stones. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM Lipincott R Ed. 1996.

Figura 7.

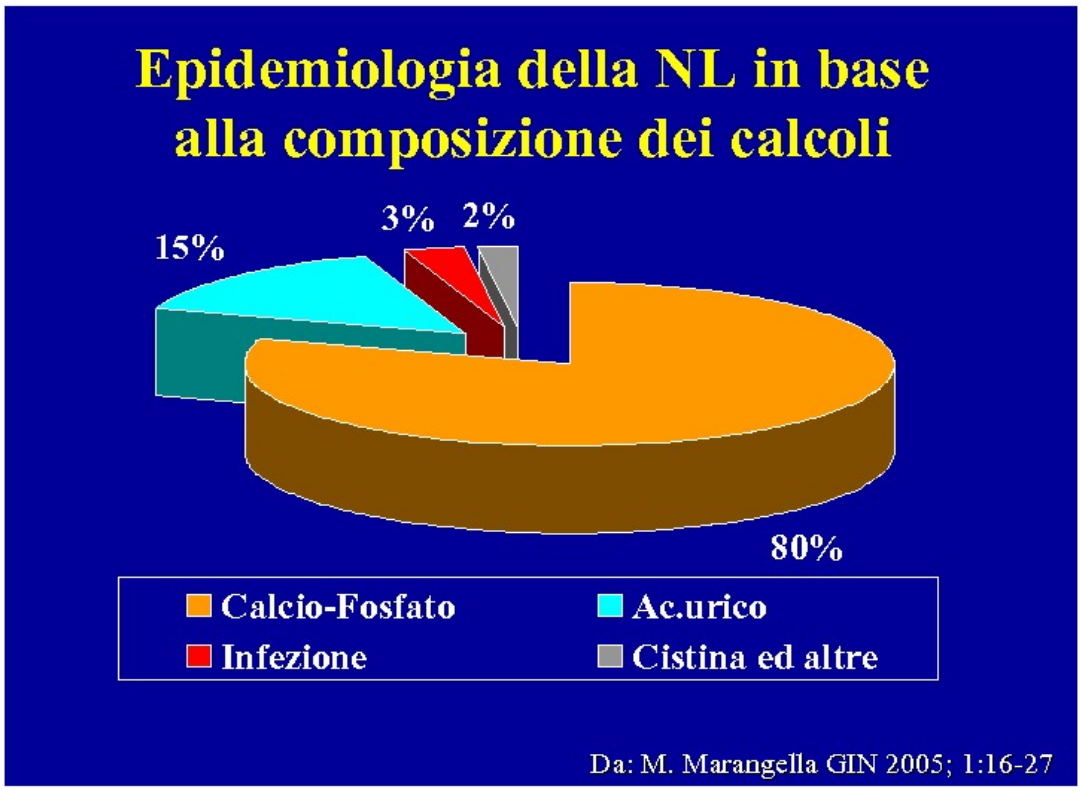


Figura 8.

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA COMPOSIZIONE DEL CALCOLO

Tipo di calcolosi	Composizione
CALCICA	Calcio Ossalato Calcio Fosfato
INFETTA	Fosfato Ammonio-Magnesiaco Carbonato-Apatite
URICA	Acido Urico
CISTINA	Cistina
MISTA	Diverse combinazioni dei sali sopraccitati

Da Giornale Italiano di Nefrologia / anno 27 n.3, 2010 / pp 282-89.

Figura 9.

Composizione dei calcoli ed orientamento diagnostico.

Composizione fisico-chimica	*Orientamento diagnostico*
Cistina	Cistinuria
Acido urico	Diatesi uratica
Struvite	Calcolosi infetta
Fosfato di Calcio	Acidosi tubulare renale distale, + frequente nell'Iperparatiroidismo primitivo
Ossalato e fosfato di Ca ed eventualmente ac.urico	Ampia varietà di errori metabolici e dietetici

Figura 10.

Aspetti genetici

release 1 pubblicata il 24 giugno 2011 14:33 da Giuseppe Vezzoli

ITER DIAGNOSTICO E TERAPIA DELLA CALCOLOSI RENALE

ASPETTI GENETICI

Giuseppe Vezzoli

Introduzione

Il capitolo della nefrolitiasi comprende diverse malattie che si differenziano per la diversa composizione dei calcoli. Ciascuna di esse include però dei geni tra i suoi determinanti, anche se questo avviene con modalità variabili.

Nella calcolosi di cistina i geni giocano un ruolo più diretto rispetto alle altre forme, perchè è una malattia monogenica che si manifesta con una escrezione urinaria anomala di cistina, che in presenza dei comuni pH acidi urinari precipita dando origine a calcoli renali.

Anche la più comune nefrolitiasi di calcio-ossalato o fosfato ha una distribuzione famigliare e un substrato genetico. Si tratta però di una malattia complessa nella quale diverse componenti eziopatogenetiche ambientali e genetiche possono intervenire. A fianco della nefrolitiasi calcica idiopatica, vi sono malattie monogeniche il cui fenotipo prevede lo sviluppo di calcoli renali di calcio-ossalato o calcio-fosfato. Malattie comuni e malattie rare compongono perciò il capitolo della nefrolitiasi e il medico deve saperle riconoscere.

La nefrolitiasi idiopatica di calcio

La nefrolitiasi di calcio è la calcolosi più frequente nella popolazione occidentale. Nonostante i molteplici studi, le sue cause non sono tuttora note anche se sono stati individuati molteplici fattori che possono intervenire a promuovere la precipitazione salina nelle urine. Tra questi possiamo includere difetti della escrezione urinaria, come la ipercalciuria, l'iperuricuria e l'ipocitraturia, oppure la dieta ipersodica oppure la stasi urinaria. Per la molteplicità dei fattori coinvolti la nefrolitiasi di calcio viene considerata come una malattia a patogenesi complessa ed eterogenea che si affianca perciò alle altre patologia complesse, come il diabete, l'ipertensione, l'osteoporosi. I fattori patogenetici delle malattie complesse possono essere schematicamente distinti in genetici ed ambientali, ma questo schema non basta per comprendere i meccanismi patogenetici della nefrolitiasi di calcio, come pure delle altre malattie complesse (1). Quello che più conta sembra infatti essere il subtrato genetico ed ambientale nel quale si pongono i singoli fattori e l'interazione tra i diversi elementi (2). Molteplici geni possono perciò essere necessari per sviluppare calcolosi, sia perchè i meccansmi di formazione possono essere eterogenei, sia perchè non è una malattia monogenica a trasmissione mendeliana classica. In questo insieme il peso dei singoli geni può cambiare in funzione

del substrato genetico e ambientale nel quale si trova.

L'importanza dei geni nella nefrolitiasi calcica è stata evidenziata dagli studi condotti nelle famiglie e nei gemelli. La prevalenza di calcolosi è più alta tra i parenti dei soggetti affetti da nefrolitiasi rispetto ai parenti dei soggetti non-affetti. Una maggiore concordanza di nefrolitiasi è stata inoltre osservata tra i gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti in uno studio vietnamita. L'ereditabilità della nefrolitiasi, intesa come la percentuale della variabilità del carattere dovuta ai fattori genetici, è stata calcolata in questi studi ed è risultata intorno al 50% (3-5). La nefrolitiasi ha perciò un importante substrato genetico, ma il peso dei determinanti genetici può distaccarsi da questo valore medio nei singoli soggetti o in gruppi di pazienti con determinate caratteristiche fenotipiche.

I primi studi famigliari hanno osservato che la distribuzione della nefrolitiasi nei componenti delle famiglie era compatibile con una trasmissione autosomicca dominante. Tuttavia questi stessi studi non escludevano una trasmissione complessa e non-Mendeliana (3). Recenti lavori sull'uomo e sull'animale di laboratorio sono infatti concordi nel giudicare la nefrolitiasi come una malattia poligenica, che non obbedisce alle leggi di trasmissione dei difetti monogenici che sono state definite da Mendel (6). Essa potrebbe essere spiegata da uno o più geni che si definiscono come "maggiori", cioè con rilevante potere di determinazione e senza i quali la malattia non potrebbe svilupparsi. Potrebbe però svilupparsi per la presenza contemporanea di molti geni ad effetto additivo sulla suscettibilità alla nefrolitiasi. Ciascuno di questi geni producendo un piccolo effetto fenotipico stimola alla formazione del calcolo, che si verifica quando la somma degli effetti fenotipici dei singoli geni fa superare una teorica soglia oltre la quale diventa inevitabile (7, 8).

Le ricerche genetiche sulla nefrolitiasi hanno prevalentemente confrontato la frequenza delle varianti alleliche (polimorfismi genetici) ai geni ipoteticamente implicati nei pazienti calcolotici e nei controlli. Sono stati così identificati i geni del recettore della vitamina D (*VDR*), dell'osteopontina (*OPG*) e del recettore cellulare del calcio (*CaSR*) perchè alcune loro varianti alleliche erano più frequenti nei pazienti con litiasi rispetto alla popolazione non-affetta in più di uno studio. Il gene della claudina 14 (*CLDN14*) è stato invece identificato grazie all'analisi dell'intero genoma (genome-wide-association scan) nella quale alcune varianti alleliche polimorfiche a questo gene erano più frequenti tra i calcolotici. I polimorfismi di questi quattro geni non modificavano la sequenza amminoacidica del prodotto genico e sono perciò indicativi di un cambiamento nella espressione genica. Tre di questi polimorfismi sono inoltre stati collegati a specifici fenotipi dei pazienti calcolotici: il *VDR* può avere un ruolo nei pazienti ipocitraturici, il *CaSR* nei normocitraturici, la *CLN14* *CLN14* negli ipercalciurici (8-11).

Questi risultati forniscono indicazioni che non possono essere ritenute definitive, ma che devono essere confermate e caratterizzate. Tuttavia, sono un esempio di come lo studio genetico dei pazienti possa fornire marcatori clinici di predisposizione alla nefrolitiasi e indicazioni sulla patogenesi della nefrolitiasi. In particolar modo la struttura dell'indagine di genome-wide-scan, che mappa tutto il genoma con migliaia di marcatori, consente di trovare associazioni tra fenotipo e genotipo senza una ipotesi da verificare a priori.

I meriti dell'analisi genetica non si fermano però al dato diagnostico, perchè grazie ai progressi tecnologici che ci consentono lo studio di migliaia di polimorfismi genetici in un unico test è possibile pensare di caratterizzare i pazienti dal punto di vista clinico, farmacologico e nutrizionale. Possiamo supporre che in pochi anni con un'unica analisi genetica potremo definire per ciascun soggetto

interessato il profilo di rischio di nefrolitiasi e di risposta ai farmaci e ai nutrienti. Tutto questo è è già oggi possibile grazie alle moderne piattaforme tecnologiche che analizzano migliaia di polimorfismi in migliaia di pazienti con una resa in temini quantitativi e qualitativi impensabile fino a pochi anni fa. Esite però in tutto questo un limite, perchè le analisi dei grandi numeri ottengono risultati sui geni maggiori o più frequentemente associati alla nefrolitiasi nelle popolazioni, ma perdiamo informazioni sui geni che agiscono in popolazioni più specifiche o sui geni più rari, che possono essere rilevanti in determinati contesti. E' perciò pensabile che dopo uno sforzo verso la definizione dei geni che agiscono nelle grosso popolazioni, bisognerà ritornare alle popolazioni con fenotipo più definito ma necessariamente meno numerose.

La nefrolitiasi calcica nelle malattie monogeniche

La nefrolitiasi di calcio può fare parte del quadro clinico di alcune malattie ereditarie monogeniche ad interessamento renale (vedi tabella). Le tubulopatie prossimali associate a nefrolitiasi sono caratterizzate da molteplici difetti di riassorbimento (Sindrome di Dent) oppure da deficit di riassorbimento del solo fosfato (Rachitismo ipofosforemico ipercalciurico). Le tubulopatie distali sono dovute a difetti del riassorbimento del sodio e del potassio (Sindromi di Bartter tipo 1-5) oppure della secrezione di protoni (Acidosi tubulare distale). Alterazioni monogeniche del metabolismo epatico del gliossilato sono viceversa causa delle iperossalurie primarie.

La Sindrome di Dent è una tubulopatia prossimale che si associa a nefrolitiasi e nefrocalcinosi. E' dovuta a mutazione del canale del cloro 5 (*CIC5*) codificata al locus Xp11.22 oppure, meno frequentemente, a mutazioni del gene *OCRL1* al locus Xq26.1, codificante per la fosfatasi del fosfatidil-inositolbifosfato (12, 13). Colpisce perciò gli individui di sesso maschile mentre le donne possono avere disturbi lievi. Si caratterizzata clinicamente per molteplici difetti di riassorbimento del tubulo prossimale che interessano il fosfato, l'acido urico, il glucosio, gli amminoacidi, le proteine di piccolo peso molecolare e il sodio. Possono essere ritrovati inoltre ipercalciuria assorbitiva e ipopotassiemia con iperaldosteronismo secondario, mentre usualmente è assente l'acidosi metabolica. I difetti possono manifestarsi a tempi diversi ed esordire anche in età adulta con quadri fenotipici di intensità diversa anche nei membri della stessa famiglia. Può evolvere ad insufficienza renale terminale per motivi non chiari ma indipendenti dalla nefrocalcinosi. Sono stati descritti casi di pazienti portatori di mutazione del gene che avevano come unico sintomo la nefrolitiasi.

Il rachitismio ipofosforemico ipercalciurico è una malattia autosomica recessiva dovuta alle mutazioni del carrier per il riassorbimento dei fosfati NPT2c (cromosoma 9q34) nel tubulo prossimale (14). La malattia si manifesta con una bassa soglia di escrezione dei fosfati e ipofosforemia. Determina rachitismo, deformità ossee ed attiva la vitamina D che stimola così l'ipercalciuria. Nonostante questi difetti, la calcolosi renale non è solitamente osservata nei soggetti affetti, ma è descritta nei loro parenti eterozigoti.

L'ipomagnesemia famigliare con ipercalciuria e nefrocalcinosi è una condizione clinica causata dalle mutazioni del gene delle *claudine 16 e 19.* Queste claudine regolano la permeabilità delle giunzioni intercellulari occludenti nel tratto ascendente spesso dell'ansa (15, 16). Negli omozigoti la malattia tubulare che ne segue è caratterizzata dalla perdita urinaria di magnesio e calcio ched determinano ipomagnesiemia, ipercalciuria, l'insorgenza di nefrocalcinosi e lo sviluppo di insufficienza renale. Negli eterozigoti è possibile che si sviluppi nefrolitiasi senza altri rilievi clinici evidenti.

L'acidosi tubulare distale può essere dovuta mutazioni di tre geni che compromettono l'acidificazione urinaria nel tubulo distale. Sono state dimostrate mutazione nei geni che codificano le subunità della pompa dei protoni oppure mutazioni del canale degli anioni che media il rissorbimento del bicarbonato nel tubulo distale (17-19). L'acidosi metabolica si manifesta con variabile grado di severità ed è associata ad ipopotassiemia, ipercloremia e normale anion gap. Nelle forme complete i pazienti presentano franca acidosi e ipopotassiemia, ma le loro urine non sono acide e la potassiuria è maggiore di 30 mmol/24 h. I pazienti affetti da forme meno severe (incomplete) non manifestano acidosi metabolica in condizioni basali normali, ma sviluppano acidosi metabolica dopo un carico acido. I pazienti presentano ipocitraturia, ipercalciuria e tendono alla osteoporosi. I calcoli renali sono tipicamente composti da fosfato di calcio.

La Sindrome di Bartter comprende cinque malattie causate da diversi difetti del riassorbimento del sodio nel tubulo distale. Il quadro elettrolitico è caratterizzato da ipopotassemia, alcalosi metabolica e iperaldosteronismo secondario (20). I pazienti possono manifestare, spasmi e crampi muscolari, ma solo le forme di tipo 1 e 2 sviluppano nefrocalcinosi e calcolosi. Sono queste le forme più severe e ad esordio infantile, nelle quali non funziona il cotrasportatore NKCC2, che media il riassorbimento di sodio, potassio e cloro nel tratto spesso ascendente dell'ansa. Nella tipo 1 è il cotrasportatore NKCC2 stesso a non funzionare a causa delle mutazioni del suo gene *slc12a1* (15q15-q21.1). Viceversa nel tipo 2 è il gene del canale del potassio ROMK che è mutato: il deficit funzionale di ROMK impedisce il ricircolo del potassio dalla cellula verso il lume tubulare, limitando così la funzione del cotrasportatore NKCC2.

L'ipoparatiroidismo autosomico dominante è una malattia rara causata dalle mutazioni attivanti del sensore cellulare del calcio (calcium-sensing receptor, CaSR). L'attività del CaSR inibisce la produzione di PTH nelle paratiroidi e il riassorbimento di calcio nel tubulo renale. I pazienti si presentano con ipocalcemia sintomatica fin dai primi giorni di vita ed ipercalciuria associate a valori di PTH molto bassi. Può svilupparsi nefrocalcinosi e calcolosi renale per la marcata tendenza alla ipercalciuria aggravata anche dalla terapia con vitamina D e sali di calcio, utilizzati per il controllo die valori di calcemia (21).

Le iperossalurie sono un gruppo di malattie ereditarie autosomiche recessive nelle quali difetti enzimatici epatici del metabolismo del gliossilato causano escrezione elevata di ossalato con valori soperiori a 80 mg die. Il tipo 1 è dovuto a mutazione del gene *AGT* codificante per la alanina-gliossilato aminotrasferasi (22). I soggetti omozigoti sono perciò incapaci di metabolizzare a livello epatico il gliossilato che viene ossidato ad ossalato. Ne deriva una grave iperossaluria seguita da nefrocalcinosi, calcolosi renale ed insufficienza renale cronica progressiva. L'accumulo di ossalato interessa però anche gli altri organi con cardiomegalia, retinopatia, artropatia ed insuficienza arteriosa (ossalosi sistemica). Il quadro fenotipico si presenta con una severità molto variabile e la malattia si giova del trapianto di fegato. La diagnosi prevede di valutare l'attività dell'AGT sulle biopsie epatiche. L'iperossaluria di tipo 2 è causata da mutazioni al gene GRHPR che codifica l'enzima gliossilato reduttasi (23). Questo enzima riduce il gliossilato a glicolato e un suo deficit causa accumulo di gliossilato con gli stessi disturbi descritti per l'iperossaluria tipo 1 che però si manifestano con un decorso meno severo.

La nefrolitiasi di cistina

La cistinuria è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da un deficit del riassorbimento della cistina nel tubulo prossimale, associato talora a deficit del riassorbimento degli altriaminoacidi basici, lisina, ornitina e arginina. Si manifesta perciò con una escrezione urinaria anomala di cistina, che è solubile solo nelle urine alcaline, mentre in presenza dei comuni pH acidi urinari precipita in cristalli che, aggregandosi, danno origine a calcoli. Due geni sono implicati nella cistinuria: il gene *SLC3A1,* situato sul cromosoma 2, codifica per il carrier degli aminoacidi rBAT e causa cistinuria di tipo A in presenza di mutazioni; il gene *SLC7A9,* situato sul cromosoma 19, codifica per la proteina che ancora il carrier rBAT alla membrana cellulare e causa cistinuria di tipo B (24-26). Gli omozigoti o i doppi eterozigoti ad uno di questi due geni hanno elevati livelli di cistinuria (maggiore di 400 mg/die) e risultano affetti dalla malattia. Gli eterozigoti di cistinuria di tipo A non sviluppano calcoli renali perchè l'escrezione di cistina resta inferiore a 400 mg/die, mentre gli eterozigoti di tipo B possono sviluppare calcoli perchè i valori di cistinuria si pongono tra 400 e 1200 mg/die. La clinica della cistinuria prevede solo la calcolosi renale, che si presenta come una malattia recidivante che esordisce in età adolescenziale o giovanile, i cui calcoli sono Rx-opachi.

La nefrolitiasi di acido urico

Per la litiasi uratica valgono le stesse considerazioni già esposte per la nefrolitiasi di calcio. Essa può essere considerata come una malattia nella cui eziopatogenesi può essere inclusa una componente genetica. La sua trasmissione è verosimilmente complessa, anche se non esistono studi specifici su questo argomento. I geni implicati non sono molti ed hanno evidenziato un locus al sito 10q21-q22 (27).

Conclusioni

I dati forniti elencano una serie di malattie rare che possono essere causa di calcolosi renale e mettono a fuoco gli aspetti genetici generali della calcolosi idiopatica. Il quadro che ne emerge è sicuramente complicato, ma fa capire che la genetica riveste un ruolo importante per comprendere la storia clinica e le cause della calcolosi renale. Sicuramente rivestirà un crescente significato per le potenziali applicazioni in ambito clinico.

Oggi esistono centri dedicati allo studio della calcolosi nei suoi aspetti genetici, o dedicati all'analisi di geni di malattie rare. Ad essi è utile fare riferimento per risolvere i problemi clinici e diagnostici dei pazienti nei quali si sospetta una calcolosi monogenica.

Tabella: malattie monogeniche che causano nefrolitiasi di calcio

Malattia	Gene	Locus	Trasmis-sione	Proteina implicata	Difetto funzionale	Ref.

Sindrome di Dent'	*CLCN5*	Xp11.22	X-linked recessivo	ClC5 è un canale del cloro delle membrane degli endosomi delle cellule tubulari che consente l'acidificazione del loro contenuto	Mutazioni inattivanti causano difetto del riassorbimento di diverse sostanze (glucosio, fosfato, urato, sodio…) nel tubulo prossimale per alterato stato degli endosomi. Nefrolitiasi, nefrocalcinosi e insufficienza renale.	12
Sindrome di Dent' 2 (Sindrome di Lowe)	*OCRL1*	Xq26.1	X-linked recessivo	OCRL1 è la 5-fosfatasi del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato.	Mutazioni inattivanti causano accumulo di fosfatidil-inositolo 4,5-bifosfato seguito da polimerizzazione dell'actina e difetti delle giunzioni cellulari nel tubulo prossimale. Sviluppo di multipli difetti di riassorbimento nel tubulo prossimale, nefrolitiasi, nefrocalcinosi e insufficienza renale. Idroftalmia, cataratta, ritardo mentale.	13
Rachitismo ipofosforemico ipercalciurico	*SLC34A3*	9q34	AR	NPT2c è il cotrasporatore sodio-fosfato che riassorbe il fosfato nel tubulo prossimale.	Mutazioni inattivanti causano ipofosforemia, ipercalciuria, rachitismo e nefrolitiasi.	14
Ipomagnesemia famigliare con ipercalciuria e nefrocalcinosi	*CLDN16*	3q27	AR	Claudina 16 regola la permeabilità agli ioni delle giunzioni strette delle cellule del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.	Mutazioni causano perdita urinaria di magnesio e calcio, nefrocalcinosi e insufficienza renale progressiva negli omozigoti. Nefrolitiasi negli eterozigoti.	
Ipomagnesemia famigliare con ipercalciuria e nefrocalcinosi con difetti oculari	*CLDN19*	1p34.2	AR	Claudina 19 regola la permeabilità agli ioni delle giunzioni strette delle cellule del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.	Mutazioni causano perdita urinaria di magnesio e calcio, nefrocalcinosi e insufficienza renale progressiva negli omozigoti. Coloboma maculare, miopia e nistagmo.	16
Acidosi tubulare distale	*ATP6NB*	7q33-q34	AR	La subunità b-ATP6N1B della pompa dei protoni permette l'acidificazione urinaria da parte delle cellule intercalate a del dotto collettore.	Mutazioni inattivanti causano difetto della acidificazione urinaria nel dotto collettore. Acidosi ipopotassiemica e ipercloremica con nefrocalcinosi e nefrolitiasi.	17

Acidosi tubulare distale con sordità neurosensoriale progressiva	*ATP6B1*	2cen-q13	AR	La subunità ATP6B1 della pompa dei protoni permette l'acidificazione urinaria da parte delle cellule intercalate a del dotto collettore.	Mutazioni inattivanti causano difetto della acidificazione urinaria nel dotto collettore. Acidosi ipopotassiemica e ipercloremica con nefrocalcinosi e nefrolitiasi. Sordità neurosensoriale progressiva.	18
Acidosi tubulare distale	*SLC4A1*	17q21-q22	AD	Il canale degli anioni media il riassorbimento del bicarbonato e degli anioni nelle cellule intercalate a del dotto collettore.	Mutazioni inattivanti causano difetto della acidificazione urinaria nel dotto collettore. Acidosi ipopotassiemica e ipercloremica con nefrocalcinosi e nefrolitiasi negli omozigoti. Nefrolitiasi ed acidosi tubulare incompleta negli eterozigoti.	19
Sindrome di Bartter tipo 1	*SLC12A1*	15q15-q21.1	AR	NKCC2 è il cotrasportatore che riassorbe sodio, potassio e cloro nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.	Mutazioni inattivanti impediscono riassorbimento di sodio, potassio e cloro. Ne deriva ipopotassemia, alcalosi, ipercalciuria, iperaldosteronismo secondario e nefrocalcinosi.	20
Sindrome di Bartter tipo 2	*KCNJ1*	11q24	AR	ROMK1 è un canale del potassio. Impedisce la funzione del cotrasportatore NKCC2.	Mutazioni inattivanti impediscono riassorbimento di sodio, potassio e cloro. Ne deriva ipopotassemia, alcalosi, ipercalciuria, iperaldosteronismo secondario e nefrocalcinosi.	20
Ipoparatiroidismo autosomico dominante	*CASR*	3q13.3-q21	AR	Calcium sensing receptor inibisce il riassorbimento di calcio nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.	Mutazioni molto attivanti causano ipocalcemia Ipercalciuria e iperfosfatemia.	21
Iperossaluria primaria di tipo 1	*AGT*	2q36-q37	AR	AGXT è la alanina-gliossilato aminotrasferasi nel fegato	Il deficit enzimatico causa accumulo di gliossilato che, ossidato a ossalato, causa deposito di calcio-ossalato nei tessuti, iperossaluria e sviluppo di IRC	22
Iperossaluria primaria di tipo 2	*GRHPR*	9p11	AR	GRHPR è l'enzima che riduce il gliossilato a glicolato nel fegato	Il deficit enzimatico causa accumulo di gliossilato che, ossidato a ossalato, causa deposito di calcio-ossalato nei tessuti, iperossaluria e sviluppo di IRC	23

Bibliografia

1 Colhourn HM, McKeigue PM, Smith JD. Problems of reporting genetics associations with complex outcomes. *Lancet* 2003; **361**:865-872

2 Vraki A, Geschwind DH, Eichler EE. Explaining human uniqueness: genome interactions with environment, behaviour and culture. *Nature Rev Genet* 2008; **9**: 749-763

3 Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *N Engl J Med* 1968; **278**:1313-1318

4 McGeown. Heredity in renal stone disease. Clin Sci 1960, 19: 465-471

5 Goldfarb DS, Fischer ME, Keich Y, Goldberg J. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int* 2005; **67**:1053-61

6 Goodman HO, Brommage R, Assimos DG, Holmes RP. Genes in idiopathic calcium oxalate stone disease. *World J Urol* 1997; **15**: 186-194

7 Loredo-Osti JC, Roslin NM, Tessier J, Fujiwara TM, Morgan K, Bonnardeaux A. Segregation of urine calcium excretion in families ascertained for nephrolithiasis: evidence for a major gene. *Kidney Int* 2005; **68**: 966-971

8 Mossetti G, Rendina D, Viceconti R, Manno G, Guadagno V, Strazzullo P, Nunziata V. The relationship of 30 vitamin D receptor haplotypes to urinary supersaturation of calcium oxalate salts and to age at onset and familial prevalence of nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 2259–2265

9 Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Gambaro G, Milanesi L, Mosca E, Soldati L. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the *Calcium-sensing receptor* gene regulatory region. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 2245-2252

10 Gao B, Yasui T, Itoh Y, Li Z, Okada A, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Association of osteopontin gene haplotypes with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2007; **72**: 592–598

11 Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V, Walters GB, Styrkarsdottir U, Gudbjartsson DF, Sulem P, Halldorsson BV, deVegt F, d'Ancona FCH, den Heijer M, Franzson L, Christiansen C, Alexandersen P, Rafnar T, Kristjansson K, Sigurdsson G, Kiemeney LA, Bodvarsson M, Indridason OS, Palsson R, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density *Nature Genetics* 2009; **412**: 926-930

12 Scheinman SJ, Cox JPD, Lloyd SE, Pearce SHS, Salenger PV, Hoopes RR, Bushinky DA, Wrong O, Asplin JR, Langaman CB, Norden AGW, Thakker RV. Isolated hypercalciuria with mutation in

CLCN5: relevance to idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 2000; **57**: 232-239

13 Cho HY, Lee BL, Choi HJ, Ha IS, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of Dent disease and Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 243-249

14 Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, Kenagy D, McCarthy E, Econs MJ, Levine MA. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in *SLC34A3*/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4433–4438

15 Muller D, Kausalya PI, Claverie-Martin F, Meij IC, Eggert P, Garcia-Nieto V, Hunziker W. A novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalciuria abolishes binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting.*Am J Hum Genet* 2003; **73**: 1293–1301

16 Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, Vitzthum H, Suzuki Y, Luk JM, Becker C, Schlingmann KP, Schmid M, Rodriguez-Soriano J, Ariceta G, Cano F, Enriquez R, Juppner H, Bakkaloglu SA, Hediger MA, Gallati S, Neuhauss SCF, Nurnberg P, Weber S. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (*CLDN19*) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; **79**: 949–957

17 Smith AN, Skaug J, Choate KA, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S, Hulton SA, Sanjad SA, Al-Sabban EA, Lifton RP, Scherer SW, Karet FE. Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet* 2000; **26**: 71–75

18 Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, Rodriguez-Soriano J, Santos F, Cremers CW, DiPietro A, Hoffbrand BI, Winiarski J, Bakkaloglu A, Ozen S, Dusunsel R, Goodyer P, Hulton SA, Wu DK, Skvorak AB, Morton CC, Cunningham MJ, Jha V, Lifton RP. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999; **21**: 84–90

19 Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJ. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 1997; **100**: 1693–1707

20 Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, Sironi F, Mattiello C, Tammaro F, Tedeschi S, Bianchetti MG. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 2976-2981

21 Pearce SH, Williamson C, Kifor, Bai M, Coulthard MG, Davies M, Lewis-Barbed N, McCredie D, Powell H, Kendall-Taylor P, Brown EM, Thakker RV. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *New Eng J Med 1996;* **335**: 1115-1122

22 Danpure, C. J., Cooper, P. J., Wise, P. J., Jennings, P. R. An enzyme trafficking defect in two patients with primary hyperoxaluria type 1: peroxisomal alanine/glyoxylate aminotransferase rerouted to mitochondria. *J Cell Biol* 1989; **108**: 1345-1352,

23 Seargeant, L. E., deGroot, G. W., Dilling, L. A., Mallory, C. J., Haworth, J. C. Primary oxaluria type 2 (L-glyceric aciduria): a rare cause of nephrolithiasis in children. *J Pediat* 1991; **118**: 912-914

24 Pras, E., Arber, N., Aksentijevich, I., Katz, G., Schapiro, J. M., Prosen, L., Gruberg, L., Harel, D., Liberman, U., Weissenbach, J., Pras, M., Kastner, D. L. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p.*Nature Genet* 1994; **6**: 415-419,.

25 Bisceglia, L., Calonge, M. J., Totaro, A., Feliubadalo, L., Melchionda, S., Garcia, J., Testar, X., Gallucci, M., Ponzone, A., Zelante, L., Zorzano, A., Estivill, X., Gasparini, P., Nunes, V., Palacin, M. Localization, by linkage analysis, of the cystinuria type III gene to chromosome 19q13.1*Am J Hum Genet* 1997; **60**: 611-616,

26 Dello Strologo, L., Pras, E., Pontesilli, C., Beccia, E., Ricci-Barbini, V., de Sanctis, L., Ponzone, A., Gallucci, M., Bisceglia, L., Zelante, L., Jimenez-Vidal, M., Font, M., Zorzano, A., Rousaud, F., Nunes, V., Gasparini, P., Palacin, M., Rizzoni, G. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification.*J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 2547-2553

27 Gianfrancesco F, esposito T, Ombra MN, Forabosco P, Maninchedda G, Fattorini M, Casula S, Vaccargiu S, Casu G, Cardia F, Deiana I, Melis P, Falchi M, Pirastu M. Identification of a novel gene and a common variant associated with uric acid nophrolithiasis ina Sardinian genetic isolate. *Am J Hum Genet* 2003; **72**: 1479-1491.

Implicazioni metabolismo osseo

release **1** pubblicata il **24 giugno 2011 13:49** da **Sandro Mazzaferro**

Dati epidemiologici.

Negli anni recenti è stato registrato un aumento di prevalenza della calcolosi renale in entrambe i sessi e nelle varie etnie (Stamatelou KK, 2003), ed è noto che la calcolosi renale comporta un aumento del rischio di fratture di tipo osteoporotico (Melton III LJ, 1998)(Lauderdale DS, 2001). In un periodo di follow-up di circa 20 anni i pazienti con calcolosi renale hanno una incidenza di fratture vertebrali 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Melton III LJ, 1998), mentre nei pazienti con storia pluridecennale di calcolosi la prevalenza di fratture è risultata pari al 45% nelle donne ed al 28% negli uomini (Melton III LJ, 1998). La maggiore prevalenza di fratture nei calcolotici è associata ad una riduzione della densità minerale ossea (Lauderdale DS, 2001) e l'osso interessato risulta essere in prevalenza di tipo trabecolare. Gli studi su pazienti della popolazione italiana confermano la presenza di malattia ossea (Borghi L, 1991)(Giannini S, 1998)(Trinchieri A, 1998)(Vezzoli G, 2003)(Caudarella R, 2003).

Considerazioni Patofisiologiche.

Il coinvolgimento osseo consiste sostanzialmente in un quadro di osteopenia/osteoporosi, cui si

associa un aumento del rischio di fratture. I meccanismi patogenetici responsabili non sono ancora completamente chiariti, ma si ritiene cha la ipercalciuria sia un elemento importante, dato che le maggiori riduzioni di densità minerale ossea (BMD) sono riportate proprio in questo tipo di pazienti (Trinchieri A, 1998)(Fuss M, 1983)(Pacifici R, 1990)(Jaeger P, 1994)(Pasch A, 2008). Tuttavia valori ridotti di BMD si osservano anche nei calcolotici normocalciurici (Fuss M, 1983)(Jaeger P, 1994)(Pasch A, 2008). Gli studi istologici disponibili evidenziano sia una riduzione della formazione che un aumento del riassorbimento dell'osso (Malluche HH, 1980), con riduzione prevalente del turnover nei casi con ipercalciuria (Zerwekh JE, 2008). Nei pazienti con difetti di acidificazione renale (acidosi tubulare completa o incompleta) è prevedibile una maggiore inibizione dei processi di calcificazione (fino alla osteomalacia). Dato il ruolo tampone svolto dal tessuto osseo, il carico acido, dietetico o metabolico in generale, determina effetti ossei ben precisi: l'acidosi acuta facilita la dissoluzione del minerale osseo con liberazione di carbonato; l'acidosi cronica attiva la sintesi ossea di prostaglandine, con sbilancio del sistema OPG/RANKL a favore del secondo ed aumento dei processi di riassorbimento (Frick KK, 2005).

Diagnosi

Il mezzo diagnostico più preciso di malattia ossea è la biopsia, ma data la invasività della indagine, nella pratica clinica ci si basa prevalentemente su surrogati, quali la densitometria, la radiografia e la determinazione di marcatori biochimici di patologia.

L'esame densitometrico (lombare, femorale o radiale), caratterizzato da una minima esposizione radiologica e da una buona disponibilità e sufficiente economicità, rappresenta il test più frequentemente impiegato per riconoscere una condizione di osteopenia o osteoporosi. Evidenzia il rischio di frattura e, in assenza di insufficienza renale, può essere ritenuto attendibile. Per queste caratteristiche può essere considerato un esame di screening dei casi con maggiore coinvolgimento osseo.

La valutazione morfometrica delle vertebre, mediante radiografia della colonna, rappresenta l'indagine di scelta per valutare la presenza o meno di fratture patologiche che, indipendentemente dal valore di BMD, meglio indicano l'impatto clinico della malattia metabolica. Richiede una certa esposizione alle radiazioni (come le comuni indagini radiologiche) e la lettura da parte di un radiologo con minima esperienza.

La valutazione biochimica del coinvolgimento osseo si basa sulla ricerca delle condizioni particolarmente associate ad osteopatia quali ipercalciuria, acidosi metabolica, iperparatiroidismo e deficit di vitamina D. I marcatori di turnover osseo (fosfatasi alcalina ossea, frammenti di degradazione del collagene) possono essere di aiuto nel riconoscere un coinvolgimento osseo, in termini di aumento o riduzione del turnover, e nel valutare la eventuale risposta alla terapia.

Terapia

La terapia della osteopatia del paziente con calcolosi è sostanzialmente quella della nefrolitiasi, ed a quella si rimanda per i dettagli. Ci limiteremo qui a poche considerazioni.

L'uso del citrato di potassio è ampiamente diffuso nei litiasici e la sua valenza alcalinizzante va considerata come un positivo effetto tampone del danno osseo associato con le condizioni di acidosi. Sia donne che uomini con litiasi ricorrente, trattati con citrato di potassio, hanno mostrato un aumento della BMD (Pak CY, 2002)(Vescini F, 2005).

L'uso dei tiazidici è raccomandabile non solamente per ridurre la ipercaliuria, ma anche per i possibili effetti diretti sull'osso con potenziale stimolo della attività osteoblastica (Lajeunesse D, 2000)(Barry EL, 1997)(Aubin R, 1996) e inibizione di quella osteoclastica (Lalande A, 2001)(Hall TJ, 1994)(Broulik PD, 1991). In uno studio con istologia ossea, l'uso dei tiazidici in pazienti con ipercalicuria idiopatica ha determinato una riduzione significativa del riassorbimento osseo (Steiniche T, 1989).

La somministrazione di alendronato, per un anno, ha determinato un aumento di BMD in pazienti con ipercalciuria (Weisinger JR, 1997). Tuttavia occorre considerare che i calcolotici possono avere un osso adinamico, per il quale l'uso di bisfosfonati non può essere considerato ideale.

Non vi è consenso sulla opportunità di somministrare supplementi di Calcio e vitamina D a pazienti calcolotici con ridotta densità minerale ossea dato il rischio di incrementare la produzione di calcoli.

Analogamente non definito è l'uso potenziale di farmaci anabolizzanti dell'osso, quali il PTH, per il quale si prospetta il rischio di aumentare la calciuria.

Valutazione clinica

release **1** pubblicata il **24 giugno 2011 13:50** da **Marco Lombardi**

Marco Lombardi (Firenze)

Introduzione

La calcolosi urinaria è una malattia ad ampia diffusione nella popolazione generale con una sua naturale tendenza alle recidive e -come già visto nel capitolo sulla classificazione- può avere un impatto indesiderato su tutto l'apparato urinario. Infatti è nota la sua possibilità di produrre malattia renale cronica o Chronic Kidney Disease (CKD) e/o malattia metabolica ossea o Metabolic Bone Disease o Disorder (MBD).

Per tutto ciò sono sempre più numerosi gli autori, le associazioni e le società scientifiche, che affermano che ogni paziente affetto da nefrolitiasi, sin dal primo evento della malattia deve essere sottoposto ad una valutazione clinica, con lo scopo di impostare una terapia la cui utilità è quella di ridurre il rischio delle recidive, contenere il rischio di CKD o MBD ed allo stesso tempo quella di operare una prima ricerca delle principali forme di calcolosi urinaria secondaria (1). In totale accordo

sono anche le linee guida della nostra Società Scientifica (2) che recitano che "**Nei pazienti in cui viene dimostrato per la I volta un calcolo nelle vie urinarie la probabilità di una patologia sistemica (iperparatiroidismo, sarcoidosi, iperossalurie, ecc) è pari a quella dei pazienti recidivanti".**

La valutazione clinica di un paziente affetto da calcolosi urinaria varia ovviamente in rapporto alla gravità della malattia. Di seguito è preso in considerazione un paziente prototipico, quello affetto da calcolosi urinaria non ancora sottoposto ad accertamenti, come il paziente alla prima colica renale, che si presenta al medico di medicina generale o a questo inviato da un pronto soccorso o ancora quello che pur recidivo non ha mai eseguito alcun accertamento in tal senso ("Figura 1").

Anamnesi

Il momento iniziale della presa in carico di ogni paziente con calcolosi urinaria verte su una anamnesi esaustiva. Il medico chiamato alla assistenza di un paziente affetto da calcolosi urinaria deve innanzitutto raccogliere le informazioni necessarie a comprendere se davanti a se ha un paziente alla prima colica/episodio di calcolosi o se si tratta di un paziente recidivante, se è affetto da una calcolosi mono o bilaterale essendo quest'ultima assai più foriera di una malattia metabolica e quindi sistemica; infine se è un paziente affetto da una calcolosi secondaria o complicata (per esempio da infezione, o per presenza di malattie del tratto gastro-intestinale, iperparatiroidismo, ecc). Tutto ciò è esenziale per il proseguo degli accertamenti clinici come descritto nei capitoli successivi.

Quindi primum movens dell'anamnesi è quello di valutare il grado di attività della malattia che come già anticipato nel capitolo della classificazione è data certamente non dal numero di coliche occorse o dal numero totale di episodi litogeni, ma più coerentemente da l numero di episodi litogeni (nuovi calcoli) occorso negli ultimi 5 anni. Si è soliti definire un paziente come *recidivante* ed affetto da *malattia attiva* quando riferisce > 3 nuovi calcoli negli ultimi 5 anni di vita od anche se al primo episodio o recidivante occasionale (oltre 5 anni dal reperimento dell'ultimo calcolo) ma in presenza di indagini di imaging che mostrino altri calcoli mono/bilaterali (1).

Devono essere ricercate/escluse quelle malattie sistemiche tipicamente associate alla malattia calcolotica urinaria e note per essere fattore di rischio anche se presenti per famigliarità ("Figura 2").

Altro punto cruciale della raccolta anamnestica sono le informazioni sulle abitudini dietetiche -in particolare sulla entità della sete e dell'introduzione/emissione di liquidi-, e sullo stile di vita del paziente.

Anche se una completa indagine nutrizionale dovrebbe implicare la partecipazione di personale specializzato e magari l'utilizzo di software dedicati, un approccio clinico di **primo livello** può consistere nella formulazione di poche domande ("Figura 3") volte ad evidenziare i principali disordini alimentari implicati nel rischio litogeno ed a suggerire un'eventuale indagine nutrizionale di livello successivo. Infatti un'anamnesi dietetica di primo livello deve raccogliere informazioni inerenti l'apporto calorico, la quantità ed il tipo dei liquidi (commisurato ad eventuali patologie che ne provocano la perdita) ed in particolare dei seguenti nutrienti:

Ø sale

- proteine animali
- calcio
- ossalato (3)
- carboidrati
- potassio

Particolare attenzione va posta nei pazienti recidivanti o in quelli in cui la diagnosi di calcolosi urinaria data da tempo, soprattutto se affetti da calcolosi calcica. Questi infatti potrebbero aver seguito una dieta ipocalcica (una limitazione di latticini corrispondente ad una assunzione di calcio inferiore ad 800 mg/die), per periodi protratti. Sono questi pazienti che potrebbero aver sviluppato od essere a maggior rischio di sviluppare una osteopenia oltre che un aumentato assorbimento enterico di ossalato, con possibile sviluppo di iperossaluria: è noto da molti anni che questo tipo di dieta è, in linea generale, da evitare ("Figura 4") (4,5).

Vi sono altre condizioni di rischio per osteopatia (MBD) le quali devono essere sospettate/individuate durante la raccolta anamnestica nel corso dell'iter diagnostico di primo livello. Tali condizioni sono riportate in "Figura 5" ove sono elencati anche i principali fattori di rischio per CKD dovuti a calcolosi urinaria (come si può vedere alcuni -i primi 4- possono esser fonte sia di CKD che di MBD) (6). Il sospetto della presenza di tali patologie dovrà far proporre al paziente una valutazione metabolica più approfondita o di secondo livello ("Figura 1").

L'anamnesi deve poi centrare un altro argomento topico, quello delle indagini strumentali eseguite ed ancor di più le procedure urologiche a cui il paziente si è sottoposto (ESWL, URS, PCNL, Ureterolitotomia, Nefrolitotomia, Nefrectomia parziale, Nefrectomia totale).

Infine, l'anamensi deve esser completata con un attento resoconto dell'uso/abuso di eventuali farmaci con potenziale effetto litogeno tra cui certamente i seguenti: Cortisonici, Alcalinizzanti, Uricosurici (sulfinpirazone, probenecid, losartan), Lassativi, Supplementi di Calcio, Acetazolamide, Vitamina D, Indinavir, Atazanavir, Ceftriaxone, Efedrina, Sandostatina, Topiramato ("Figura 6") (7)

Esame obiettivo

Una valutazione clinica appropriata di primo livello non può esimersi da un esame obiettivo in cui oltre all'esame dell'apparato urinario, è importante la corretta misurazione dei principali dati antropometrici, per il calcolo dell'indice di massa corporea. Infatti, è nota la associazione tra calcolosi urinaria e sovrappeso corporeo/obesità, nonchè tra calcolosi ed ipertensione arteriosa, diabete mellito, ecc, ("Figura 2")

Esami clinici di *primo livello*

Il professionista sia esso Medico di Medicina Generale (la figura professionale più frequentemente coinvolta nel primo iter diagnostico-terapeutico della malattia), urologo, nefrologo, internista od endocrinologo, con un'anamnesi ben condotta, l'esame obiettivo ed un numero limitato di esami di

laboratorio, che definiamo di ***primo livello,*** può rapidamente e con relativa semplicità:

- Individuare i pazienti recidivanti
- valutare il grado di attività della malattia indirizzando per livello di indagine
- individuare alcune forme di calcolosi secondaria
- selezionare i pazienti a maggior rischio di CKD
- selezionare i pazienti a maggior rischio di MBD

Gli esami ematici indispensabili sono: Creatinina, Urea, Glucosio, Acido Urico, Na, K, Cl, Calcio, Fosforo, Assetto Lipidico.

Gli esami urinari indispensabili sono: Esame urine completo, Urinocoltura per germi comuni, con conta germi ed eventuale antibiogramma.

A ciò si devono aggiungere ovviamente alcuni esami strumentali che in una fase di valutazione di ***primo livello*** sono: ecografia ed eventuale diretta dell'addome, entrambe dopo accurata toilette intestinale (8) .

Ultimo ma certamente non per la sua importanza tra gli esami di primo livello è l'esame della composizione del calcolo/i espulso o di frammenti, ovviamente quando possibile.

Un approccio così disegnato, definito di ***primo livello***, per la semplicità di esecuzione ed il basso costo ha la caratteristica di poter essere applicato alla quasi totalità dei pazienti affetti dalla malattia e consente di selezionare i pazienti da avviare ad una valutazione di secondo livello o metabolica ("Figura 7"), che è trattata in un capitolo successivo.

Valutazione clinica mediante l'imaging

Sono numerose le tecniche diagnostiche radiologiche che sono oggi a disposizione per essere utilizzate con appropriatezza, per ottenere una valutazione clinica del paziente con calcolosi urinaria (9). Di seguito si riporta l'elenco delle principali indagini utilizzabili essendo questo argomento trattato in un capitolo successivo:

- **Rx Diretta Addome ed Ecografia**
- **Eco-Color-Doppler**
- **Urografia**
- **TC Spirale**
- **UroTC**
- **Pielografia ascendente (retrograda) o discendente (anterograda)**
- **Scintigrafia renale sequenziale**
- **Risonanza Magnetica**

BIBLIOGRAFIA:

1) Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, Marangella M et al per il Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale. *Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria.* G Ital Nefrol 2010; 27 (3): 282-89. www.sin-italy.org/GIN/pdf/2010/3/282-289.pdf

2) Baggio B, Borghi L, Caudarella R, Gambaro G, Marangella M, Messa PG. *Linee Giuda per la Nefrolitiasi - SIN.* G Ital Nefrol. 2000; 17: 59-64. www.sin-italia.org/gin/ginhome.htm

3) *The Oxalate Content of Food*. http://www.ohf.org/docs/Oxalate2008.pdf

4) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. *A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones*. N Engl J Med. 1993 Mar 25;328(12):833-8. ht http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441427

5) Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. *Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women.* Ann Intern Med. 1997 Apr 1;126(7):497-504. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ar http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ann%20int%20med%20curhan

6) Gambaro G, Fabris A, Pulietta D, Lupo A. *Lithiasis in cistic kidney disease and malformations at the urinary tract*. Urol Res 2006; 34: 102-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416113

7) Pearle MS, Preminger GM, Goldfarb PS, et al. *ABC's of Medical Managemente of Stones.* http://stonedisease.org.s105199.gridserver.com/healthcare-professionals/abcs-stone-disease

8) Schema di preparazione per esame diretto apparato urinarioSchema di preparazione per urografia e per esame diretto apparato urinario. http://salute.regione.marche.it/media/files/14031_modulo_6_bis.doc

9) Ramchandani P, Pollack HM. *Radiologic evaluation of patients with urolithiasis.* Da: Kidney Stones. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM Lipincott R Ed. 1996. pag 369-436.

Figure

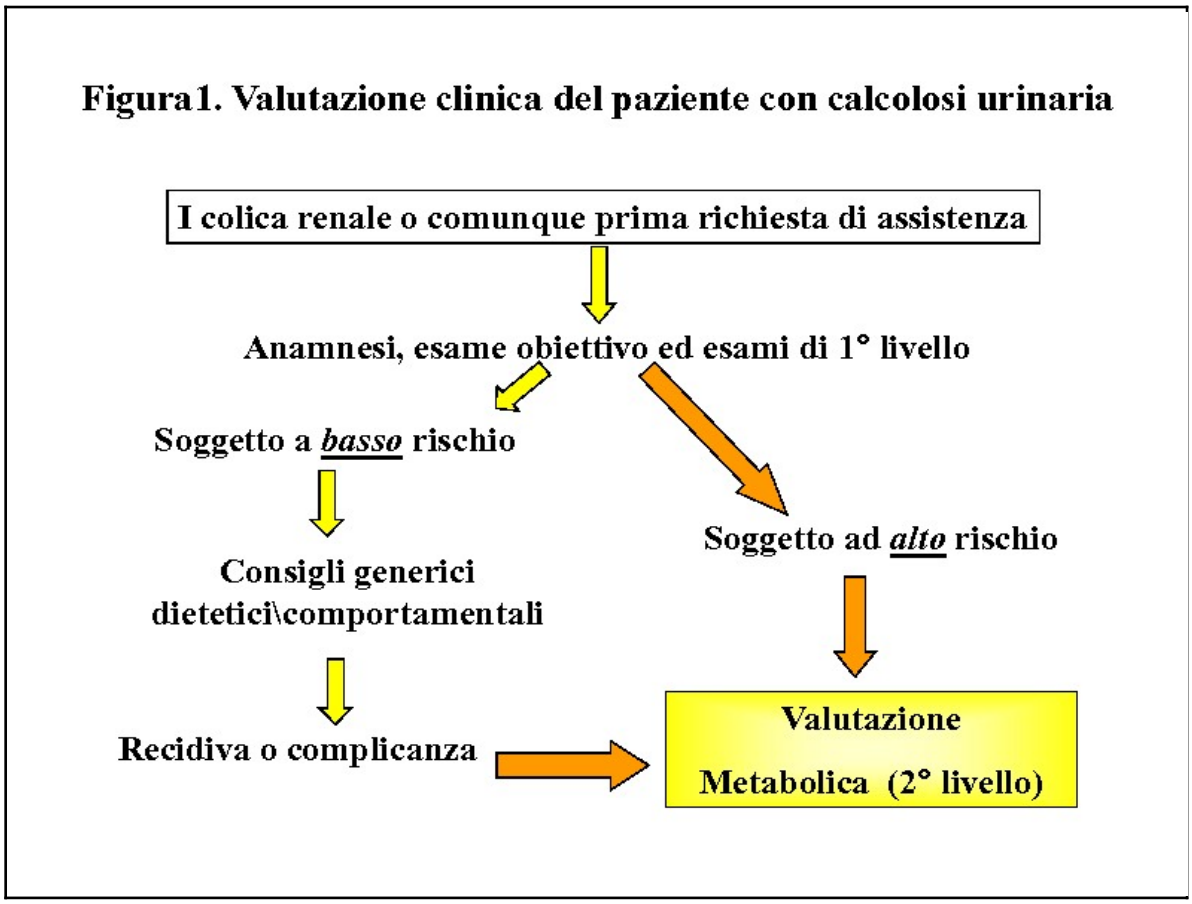


Figura 1.

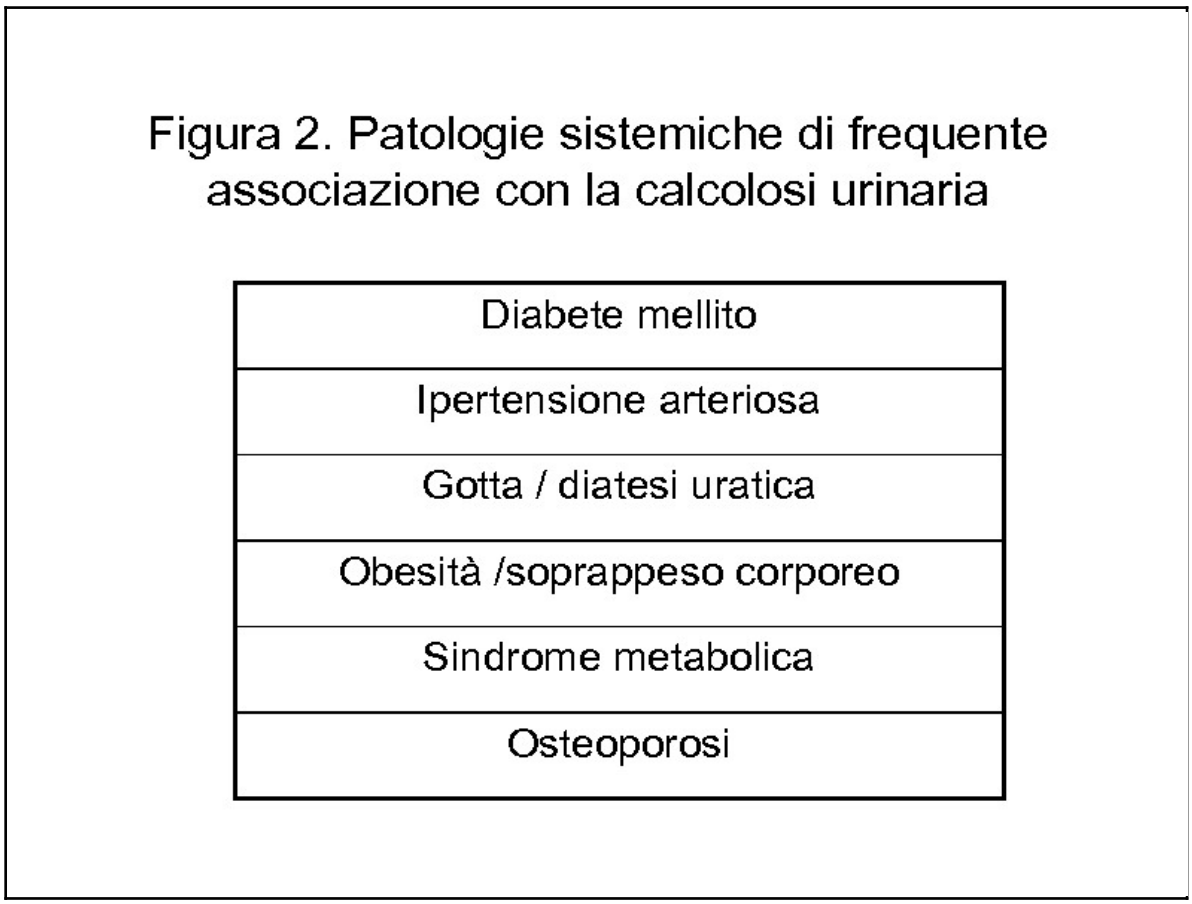


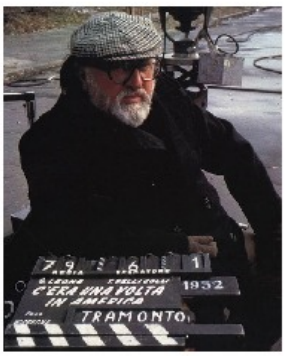
Figura 2.

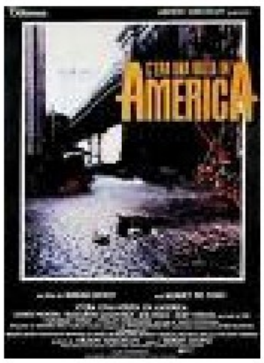
Figura 3. Anamnesi dietetica di primo livello

Nutriente	N° di volte a settimana (ovvero su 14 pasti principali)	QUANTITA' Scarsa = ½ porzione Abbondante = doppia porzione o quasi		
		Scarsa	Normale	Abbondante
Pane				
Pasta – riso				
Carni (compresi salumi e affettati)				
Pesce				
Latticini (formaggi, latte, yogurt)				
Verdure				
Legumi				
Frutta				
Dolci				

Figura 3.

Figura 4. C'era una volta la dieta ipocalcica…





…sino a che *Gary C Curhan* ha dimostrato una relazione <u>inversa</u> tra contenuto di calcio nella dieta e rischio di nefrolitiasi correlato all'età…

(3) NEJM, 1993; 328: 833-8. & Ann Int Med 1997; 126: 553-5.

Figura 4.

Figura 5. Principali fattori di rischio di CKD e MBD associati a calcolosi urinaria

Fattori di rischio per MBD nella calcolosi calcica	Fattori di rischio per CKD nella calcolosi renale
Acidosi tubulare distale completa/parziale	Acidosi tubulare distale completa/parziale
Iperparatiroidismo primitivo	Iperparatiroidismo primitivo
Sindromi da malassorbimento	Sindromi da malassorbimento
Rene con midollare a spugna (6)	Rene con midollare a spugna (6)
Mobilizzazione impedita o limitata di durata protratta	
Dieta iperproteica e/o ipocalcica	Obesità, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia,sindrome metabolica
	Iperossaluria primitiva o secondaria
	Calcolosi infetta, vescica neurologica
	Rene unico, rene policistico (6)
	Stenosi del giunto, anomalie anatomiche rene e vie urinarie (6)

(6) Urol Res 2006; 34: 102-7

Figura 5.

Fig. 6. Stone-provoking medications

Medications associated with stones or causing abnormal risk factors

MEDICATION	MECHANISM
Acetazolamide	Metabolic acidosis
Topiramate	Metabolic acidosis
Vitamin C	Hyperoxaluria
Triamterene	Triamterene stones
Ca / Vitamin D	Hypercalciuria
Uricosuric agents	Hyperuricosuria
Phos-binding antacids	Hypercalciuria
Guaifenesin	Guaifenesin stones
Ephedrine	Ephedrine stones
Some retrovirals	Indinavir stones, others

Figura 6.

Fig.7. Soggetti a cui proporre la valutazione metabolica o di secondo livello

- ❖Ricorrenti episodi con calcoli (in fase calcica o non)
- ❖Formazione di nuovi calcoli o > di dimensioni nell'ultimo anno
- ❖Necessità di frequenti procedure urologiche
- ❖Presenza di fattori di rischio:
  - ✓Pazienti giovani o di mezz'età
  - ✓Stati diarroici cronici secondari a patologia intestinale
  - ✓Presenza/rischio di MBD
  - ✓Presenza/rischio di CKD
  - ✓Presenza di infezione urinaria, Gotta o S. Metabolica, fattori occupazionali, ricreativi od altri a rischio di dare disidratazione

Figura 7.

Valutazione metabolica

release **1** pubblicata il **24 giugno 2011 13:51** da **Martino Marangella**

Introduzione

La valutazione metabolica della calcolosi renale risponde a diverse finalità, elencate di seguito:

1. individuazione delle anomalie metaboliche associate alla calcolosi e considerate fattori di rischio litogeno

2. fisiopatologia delle anomalie riscontrate

3. diagnosi di eventuali patologie sistemiche causali

4. diagnosi e valutazione di patologie associate

5. informazioni nutrizionali

6. orientamento nella scelta della terapia

7. verifica di compliance alle prescrizioni

8. controllo dei risultati terapeutici

La conoscenza del tipo di calcolosi, diagnosticata su esame chimico (spetrofotometria I.R.) del calcolo o dedotta da esame urine (cristalluria) e/o diagnostica per immagini, è la premessa per la programmazione degli esami metabolici.

Indicazioni e Timing

La maggior parte della letteratura sottolinea come la valutazion metabolica debba essere estesa anche a pazienti al primo episodio di calcolosi. Sulla opportunità di uno screening esteso o di uno semplificato si dovrà tenere conto della presenza o meno di fattori di rischio desumibili dall'anamnesi e dai dati clinici.

Le indagini metaboliche non dovrebbero essere eseguite in corso di o a breve distanza di tempo da un episodio di calcolosi. Infatti è essenziale che il paziente venga studiato in condizioni basali, dopo aver ripreso le normali consuetudini di dieta e di stili di vita.

Valutazione metabolica semplificata

Può essere programmata sia dal medico di medicina generale che dallo specialista (nefrologo, urologo, internista). Gli esami ematochimici dovrebbero comprendere il dosaggio di: Urea, Creatinina, , Acido Urico, Glucosio, Na, K, Cl, Calcio, Fosforo, Assetto Lipidico. A questi è opportuno aggiungere: Esame urine completo ed urinocoltura per germi comuni.

Valutazione metabolica Completa

La sua programmazione dovrebbe essere fatta preferibilmente dallo specialista, e basata sul tipo di calcolosi, se nota, e sulla presenza di fattori di rischio già noti (osteoporosi, sindrome metabolica, diabete, sindromi da malassorbimento intestinale, etc.).

<u>Calcolosi Calcica</u>

Per gli esami ematochimici aggiungere a quelli della valutazione semplificata i dosaggi di: PTH, 25 (OH) e 1,25 (OH)2 vitamina D, Emogasanalisi, Magnesio, Fosfatasi Alcalina.

I parametri urinari comprendono i principali cationi e anioni che consentono il calcolo dello stato di saturazione delle urine rispetto ai sali di calcio, cui aggiungere quelli che danno informazioni nutrizionali, come riportato in tabella.

Alcuni dosaggi su urine a digiuno possono dare utili informazioni relative al metabolismo minerale: calcio, creatinina, desossipiridinolina e/o idrossiprolina.

Tabella: Parametri urinari inseriti nella valutazione metabolica completa

Cationi	Anioni	Nutrizionali
Calcio	Cloruri	Urea
Magnesio	Citrato	Creatinina
Sodio	Ossalato	Acido urico
Potassio	Fosfato	
Ammonio	Solfato	
pH		

Urica

I fattori di rischio di calcolosi urica sono, in ordine di importanza, il pH acido e la concentrazione di acido urico. Quando si sospetti una forma mista è opportuno eseguire, almeno in condizioni basali, una valutazione metabolica completa come per la calcolosi calcica.

Cistinica

Quando si sospetti una calcolosi cistinica è indispensabile eseguire il test di Brand, ove disponibile e/o la ricerca sul sedimento urinario, dei caratteristi cristalli esagonali di cistina, la cui formazione è evocabile su urine concentrate.

Questi esami devono essere sempre eseguiti in calcolosi in età pediatrica in cui non è disponibile un esame chimico, attendibile, di calcolo renale.

In condizioni basali è utile estendere la valutazione di laboratorio agli esami previsti per la calcolosi calcica.

Infetta

Il pH urinario molto alcalino è il fattore di rischio maggiore. Una escrezione di ammonio molto elevata in relazione a quella di urea indica la presenza di germi produttori di ureasi, la cui ricerca dovrebbe essere effettuata anche con l'uso di terreni particolari (ad es. per ureaplasma urealyticum). Pochè a volte la calcolosi infetta complica una calcolosi pre-esistente, è consigliabile la esecuzione di uno screening completo in condizioni basali.

Stato di Saturazione

Misura la propensione alla precipitazione dei sali che compongono i calcoli. Il metodo più semplice per misurarla si basa su programmi di calcolo computerizzato che risolvono un sistema di *n* equazioni in *n* incognite. Queste ultime sono gli ioni urinari principali che, a seconda della loro concentrazione e della interazione in soluzione, rappresentano la *driving force* per la formazione della fase solida. In pratica le variabili richieste dai programmi di calcolo (Equil, Ursus, Litho-risk) sono le stesse riportare in tabella. Nella valutazione del rischio si tenga conto che un valore di 1 indica saturazione, < 1 sottosaturazione e quindi assenza di rischio, > 1 soprasaturazione con un grado di rischio proporzionale all'aumento di questa grandezza. In allegato vi è il dettaglio del programma*Litho-risk* per il calcolo dello stato di saturazione.

Dettagli tecnico-organizzativi

Poiché il dosaggio di alcuni analiti urinari può essere inficiato da alterazioni della matrice urinaria durante le 24 ore di raccolta, è necessario utilizzare conservanti opportuni. In pratica si usa HCl concentrato per il dosaggio di calcio, magnesio, fosforo, ossalato, citrato, solfato. Si usa un antisettico, clorexidina o sodio azide, per il dosaggio di Na, K, NH4, Cl, pH.

Per concentrare la raccolta in un solo giorno i pazienti vengano istruiti a fare una raccolta doppia. In pratica ogni minzione deve essere suddivisa circa a metà fra i due contenitori. Si può organizzare la raccolta il due giorni diversi, ma si deve istruire il paziente a non modificare dieta ed abitudini in tali giorni.

Tutte le urine così raccolte devono essere conferite al Laboratorio ove personale tecnico provvederà a misurarne il volume ed a preparare le opportune aliquote.

Sarebbe utile congelare aliquote da ciascun contenitore da destinare al congelatore per eventuali indagini ulteriori.

Quando si sospetti una nefrolitiasi su base genetica, aggiungere al prelievo di sangue, 1-2 provette da emocromo da conservare in congelatore.

BIBLIOGRAFIA

1. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. J Clin Invest 2005; 115:2598-2608

2. Marangella M, Petrarulo M, Daniele PG, Sammartano S. LithoRisk: A software for calculating and visualising nephrolithiasis risk profiles. G Ital Nefrol 2002;19:693-698.

3. Evan AP, Coe FL, Rittling SR, Bledsoe SM, Shao Y, Lingeman JE, Worcester EM. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. Kidney Int 2005;68:145-54.

4. Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale, Approccio diagnostico terapeutico nei pazienti con calcolosi renale. G Ital Nefrol. 2010;27:282-9.

Valutazione strumentale

release **1** pubblicata il **24 giugno 2011 13:52** da **Emanuele Croppi**

VALUTAZIONE STRUMENTALE

Il corretto inquadramento clinico del paziente affetto da calcolosi renale rende indispensabile l'utilizzo delle tecniche di diagnostica per immagini; tramite una corretta valutazione morfo-funzionale è infatti possibile confermare la diagnosi ed ottenere informazioni sulla localizzazione dei calcoli, sulla loro natura, sul loro numero, sul grado di impegno della via escretrice, per impostare un iter terapeutico adeguato. Tali metodiche inoltre si rendono indispensabili per il follow-up della malattia e come ausilio per la messa in opera delle varie tecniche di rimozione chirurgica dei calcoli.

Numerose **tecniche di diagnostica per immagini** sono oggi a disposizione per essere utilizzate con appropriatezza (GIN 2010).

Alcune di queste, di cosiddetto primo livello, possono essere utilizzate durante la fase acuta e per il follow-up della malattia:

- **Rx Diretta Addome :** La sensibilità e la specificità di tale indagine diagnostica sono riportate rispettivamente fra il 59-64% ed il 71-77% (Radiology 1997). Rispetto alle altre metodiche, la minore accuratezza diagnostica della Rx addome è essenzialmente dovuta a: 1) limiti della metodica ad identificare calcoli poco o non radiopachi; 2) limiti risolutivi legati alle dimensioni del calcolo (scarsa visualizzazione al di sotto dei 4 mm); 3) mascheramento a causa del meteorismo intestinale o di sedi critiche (es. ossa del bacino); inoltre non offre la certezza che l'immagine calcifica localizzata sia di pertinenza delle vie urinarie (linfonodi calcifici, fleboliti).

- **Ecografia:** l'Ecografia rappresenta la migliore indagine di prima istanza nella diagnosi di calcolosi urinaria con un valore di sensibilità del 61% e di specificità prossimo al 100% (Radiology 2000) (Radiology 2002); consente la valutazione accurata di sede e dimensioni del calcolo e fornisce informazioni indirette quali dilatazione delle cavità urinarie, indice cortico-midollare, presenza di raccolte fluide perirenali. Alcune difficoltà diagnostiche si possono trovare per calcoli localizzati a livello della giunzione pielo-ureterale in quanto quest'ultima si presenta come un'area iperecogena nella quale il calcolo trova difficoltà ad essere visualizzato se non determina stasi. Un'altra zona di difficile localizzazione del calcolo mediante la metodica ecografica è il tratto lombare dell'uretere. Oltre dalla sede del calcolo, l'accuratezza diagnostica di tale metodica può essere condizionata negativamente da: assenza di dilatazione delle cavità urinarie, habitus corporeo del paziente, esperienza ed abilità dell'operatore.

L'associazione delle due metodiche Rx diretta addome ed Ecografia permette di riconoscere la patologia litiasica in oltre il 90% dei casi superando ampiamente i limiti delle due metodiche da sole.

- **Eco -Color-Doppler:** E' una indagine, spesso di completamento a quella ecografica, che si è dimostrata utile nella diagnosi di ostruzione reno-ureterale, tramite la valutazione dell'indice di resistenza delle arterie interlobari sotto la guida del segnale colore. Altro parametro valutabile è la presenza del "jet ureterale" in vescica, la cui assenza o riduzione può essere interpretata come segno indiretto di ostruzione mono o bilaterale.

Un ulteriore contributo è la possibilità di rilevare il "twinkling artefact" o artefatto da luccichio, caratterizzato dal rapido susseguirsi del colore rosso e blu, in corrispondenza del cono d'ombra; questo fenomeno consente di confermare le immagini sospette per calcolosi, anche se la sua comparsa è fortemente condizionata dal settaggio dell'apparecchio.

- **TC Spirale:** La TC spirale, senza iniezione di mezzo di contrasto, è oggi ampiamente utilizzata come metodica di scelta nella diagnostica in urgenza dei pazienti affetti da colica renale, con reperti ecografici e/o radiografici dubbi o negativi, con una sensibilità del 97% e specificità del 96% (Compt Assist Tomography 1997). Tramite questa metodica strumentale è possibile visualizzare direttamente la presenza del calcolo, stabilirne sede e dimensioni, studiarne la densità e la natura, evidenziare l'eventuale edema della giunzione uretero-vescicale e/o l'ostruzione ureterale. Particolare importanza assume anche la visualizzazione di segni indiretti di calcolosi quali: idroureteronefrosi, scomparsa delle piramidi iperdense, imbibizione del grasso perirenale, presenza di urinoma etc.; tutte situazioni patologiche correlate alla calcolosi che ne confermano la presenza ed il cui follow-up tramite procedure adeguate è di fondamentale importanza. La TC spirale è anche in grado di discriminare una diagnostica differenziale con altre patologie. Nei soggetti recidivanti ed in quelli di sesso femminile in età fertile è comunque da considerare il rischio derivante dall'uso indiscriminato della TC spirale in ogni episodio sospetto per colica renale.

Altre indagini diagnostiche, di cosiddetto secondo livello, vengono utilizzate per la valutazione morfo-funzionale renale ed, in particolare, nello studio della calcolosi complicata:

- **Urografia:** E' stata, sin dalla sua introduzione, la metodica di scelta nella valutazione morfo-funzionale dei pazienti affetti da calcolosi urinaria. Con l'avvento della TC, in particolare con apparecchi multislice, con mezzo di contrasto, eventuale Uro-TC, il primato di tecnica di scelta è stato perso a favore di quest'ultima metodica. Sia la sensibilità che la specificità della TC risultano superiori a quelli della Urografia, con costi pressoché sovrapponibili. L' utilizzo della metodica urografica viene oggi limitato alla valutazione del paziente prima del trattamento chirurgico, endoscopico e di litotrissia o in altri casi particolari.

- **Pielografia ascendente (retrograda) discendente (anterograda):** la pielografia ascendente o retrograda, per il suo carattere di invasività, dovrebbe essere eseguita soltanto nel contesto di una

procedura operativa a scopo diagnostico-terapeutico (es. Ureterorenoscopia). La pielografia discendente o anterograda andrebbe eseguita solo quando si sia reso necessario il posizionamento di una nefrostomia percutanea derivativa.

- **Scintigrafia renale:** Lo studio funzionale con isotopi resta la metodica più affidabile nella valutazione della compromissione della singola unità renale e della presenza e grado della ostruzione eventualmente presente.

- **Uro TC:** tale indagine strumentale sostituisce a tutti gli effetti l'urografia. Consiste nell'esecuzione di un normale esame TC dell'addome sfruttando la fase precoce di impregnazione per lo studio dei reni e della vescica, e la fase di eliminazione dai 5 ai 10 minuti dopo l'iniezione di mdc. Ha il vantaggio di non richiedere la preparazione intestinale; tramite questa metodica è possibile valutare anche eventuali patologie extraurinarie e studiare la componente vascolare renale (Angio-TC). I limiti consistono essenzialmente nel maggior costo e nella maggiore esposizione alle radiazioni .

Risonanza Magnetica: L'utilizzo della RM presenta i principali vantaggi nell'assenza di radiazioni ionizzanti (riduce il numero dei pazienti da sottoporre a studio TC e di conseguenza il carico di radiazioni) e trova indicazione in pazienti selezionati (maggior rischio di esposizione ai raggi X, pazienti in gravidanza, in età pediatrica, con allergia documentata ai mezzi di contrasto iodati, ecc.). E' possibile completare l'indagine con l'Angio-RM di maggiore qualità diagnostica e con possibilità di studio renale perfusionale. Rimane la limitazione dell'uso dei mezzi di contrasto per i pazienti con riduzione della funzione renale.

In conclusione, la valutazione strumentale del paziente affetto da nefrolitiasi e' di fondamentale importanza durante tutto l'iter diagnostico-terapeutico della malattia e può contare su un vasto numero di metodiche la cui scelta di utilizzo richiede però l'appropriatezza che deriva non solo dalla conoscenza delle indicazioni, delle controindicazioni e dei limiti di ogni singolo metodo di indagine, ma anche dalla oggettiva disponibilità della metodica stessa, dai costi e dai tempi di attesa per la sua esecuzione.

Letture consigliate:

Textbook of Uroradiology . Authors : N.Reed Dunnick , Carl M. Sandler , Jeffrey H.Newhouse, E.Stephen Amis JR. Lippincott Williams & Wilkins , 2008.

Diagnostica per immagini dell'addome. Authors : Dalrymple Neal, Leyendecker JR, Oliphant M. Elsevier Masson, 2010.

Urologia Clinica. Authors: Weiss Robert M, George Nicholas J., O'Reilly Patrick. Elsevier, 2004.

Imaging dell'apparato urogenitale. Patologia non oncologica. Authors: Blandino Alfredo, Danza Francesco M. Springer Verlag, 2010.

Terapia dietetica

release 1 pubblicata il 24 giugno 2011 13:53 da Adamasco Cupisti

TERAPIA DIETETICA

Adamasco Cupisti,

Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

Lo stile di vita, ed in particolare la dieta, è in grado di influenzare l'escrezione di urinaria di molti soluti, il pH ed il volume di diuresi, modulando così il grado di sovrassaturazione dei diversi sali [1,2]. La calcolosi renale mostra un'associazione epidemiologica con il sovrappeso, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, il diabete e la sindrome metabolica, tutte condizioni che hanno uno stretto rapporto con l'alimentazione. Ecco quindi che la terapia medica della calcolosi renale, e in particolare quella dietetica dovrà essere indirizzata alla correzione e prevenzione non solo dei fattori di rischio di recidive litiasiche ma anche ai fattori di rischio di danno renale e cardiovascolare.

Le proteine introdotte con alimenti animali hanno un effetto pro-litogeno, in quanto sono acidificanti e quindi aumentano l'escrezione renale di calcio e riducono quella di citrato; l'escrezione di acido urico aumenta così come quella di ossalato grazie al carico di precursori (purine e amino acidi, rispettivamente). Invece, a parità di apporto proteico, gli alimenti vegetali determinano una minore escrezione di calcio e di acido urico, e maggiori e livelli di citrato e pH, mentre l'ossaluria tende ad essere più elevata. Ecco quindi che l'utilizzo di proteine vegetali è da preferire per la calcolosi ossalocalcica e in particolare per quella di acido urico.

Un carico di glucosio induce un aumento della calciuria nei soggetti normali ed ancora di più nei

soggetti ipercalciurici: questo effetto è con molta probabilità mediato da una iperincrezione di insulina. La riduzione dell'apporto di zuccheri semplici (e di calorie nel suo complesso) è quindi un provvedimento sicuramente utile.

I soggetti affetti da calcolosi hanno una elevata prevalenza di ipercolesterolemia e un elevato apporto di grassi potrebbe aumentare l'escrezione urinaria di ossalato. Comunque, recenti studi indicano che l'assunzione di acidi grassi non sembra associata ad un maggior rischio di calcolosi renale, che livelli elevati di ac. arachidonico e di ac. linoleico non aumentano il rischio, e quelli di omega-3 non lo riducono [3].

Ad un aumento del contenuto dietetico di calcio segue un aumento anche della sua escrezione renale, molto più evidente nei pazienti con calcolosi calcica, ma una dieta ipocalcica è indicata solo nel caso di una documentata ipercalciuria-dieta-dipendente. Invece, una indiscriminata applicazione di una dieta ipocalcica (400-600 mg/die) è sicuramente inutile, se non dannosa. Infatti, così facendo la calciuria non si riduce significativamente nella maggior parte dei casi, si rischia un bilancio negativo di calcio e osteopenia, si favorisce l'assorbimento intestinale di ossalato (e con questo l'ossaluria), e quindi si ha addirittura una aumento del rischio litogeno. Del resto è proprio questo che è emerso da studi epidemiologici: erano proprio i soggetti con un apporto dietetico di calcio < 600 mg ad avere un maggior rischio di sviluppare una calcolosi renale [4].

Per ridurre l'escrezione urinaria di calcio è molto più utile ridurre l'apporto alimentare di sodio. Infatti un elevato apporto dietetico di cloruro di sodio induce un aumento dell'escrezione urinaria di calcio in particolare negli ipercalciurici. Inoltre, un eccessivo apporto di sale riduce la citraturia e attenua o vanifica l'azione ipocalciurica dei tiazidici. Si consiglia perciò di non superare quella che del resto è l'assunzione consigliata dalle linee guida , cioè i 6 grammi da sale (o 100 mEq/die di sodio) al di.

Una alimentazione principalmente vegetariana, benché teoricamente abbia un contenuto elevato di ossalato, può essere utile perchè l'assorbimento intestinale di ossalato è relativamente basso, perché ha un elevato contenuto di acqua, fibre, potassio, magnesio, carbonato e citrato, un limitato contenuto proteine e sodio, ed ha un ridotto contenuto di acidi grassi saturi e colesterolo. Ne deriva una riduzione della calciuria e aumento del citrato e pH; una certa attenzione deve essere posta a non eccedere con la frutta, per l'elevato apporto di zuccheri semplici che ne deriverebbe.

Di fatto, una dieta normocalcica con riduzione proteine animali e riduzione dell'apporto di sale si è dimostrata più efficace della dieta ipocalcica nel prevenire le recidive di calcolosi, sia in pazienti ipercalciurici con bassa sia nei pazienti con elevata attività di malattia [5].

Nello stesso modo, studi epidemiologici sembrano confermare che livelli di Calcio alimentare > 1g sono più protettivi di < 0.6 g; un apporto di proteine animali < 50 g è più protettivo di >60 g, così come apporti di sale >5 g rispetto a <10 g, Potassio >100 mmol rispetto a <74 mmol, di Saccarosio <23 rispetto a >56 g, e bevande >2.5 litri rispetto a 1.2 L [6,7].

La terapia idropinica [2,6] è un provvedimento utile in tutte le forme di calcolosi: mantenendo un volume di diuresi di almeno due litri al giorno si riduce significativamente il rischio di sovrasaturazione urinaria. Per ottenere questo obiettivo è necessario modulare l'apporto idrico anche

sulla base dell'entità delle perdite idriche extrarenali (sudorazione, respirazione, perspiratio insensibilis, feci) per cui può essere necessaria un'introduzione giornaliera di liquidi superiore ai due-tre litri. Una dieta composta da cibi con elevato contenuto di acqua (es. frutta, alimenti bolliti, etc) permetterà di limitare la quantità delle bevande, che dovrebbero essere distribuite nell'arco della giornata. L'acqua è la bevanda di scelta, generalmente oligominerale o con un contenuto di calcio intorno a 40 mg/L. Si sostiene un effetto favorevole del succo di limone o di arancia, mentre il rischio di calcolosi sembra aumentare con l'uso di succo di pomodoro o di pompelmo [7].

Pur esistendo norme di alimentazione che possono essere applicate in modo generale, è necessario sottolineare che solo l'identificazione della composizione chimica del calcolo e l'individuazione dei fattori di rischio litogeno potrà permettere di impostare una terapia dietetica mirata, ed una eventuale terapia farmacologica.

In caso di calcolosi calcica la dieta deve prevedere un contenuto di calcio intorno a 1000 mg/die, con una restrizione fino a 400-600 mg/die, ma solo in caso di una provata ipercalciuria dieta-dipendente. L'apporto proteico non dovrebbe superare la quantità di un grammo per chilogrammo di peso corporeo al giorno, in massima parte da fonti di origine vegetale. perché l'eccesso di proteine animali favorisce l'escrezione di calcio. Soprattutto se in presenza di ipercalciuria, l'apporto di sodio deve essere ridotto a meno di 100 mmol (meno di 6 grammi al giorno di sale da cucina) [8].

E' importante, inoltre, ridurre l'assunzione di zuccheri semplici e garantire una buona assunzione di fibre. L'ossalato urinario di origine alimentare rappresenta solo il 10-20% dell'ossalato escreto, essendo la restante parte di origine endogena. Le indicazioni dietetiche prevedono quindi una riduzione moderata dell'assunzione di ossalato, escludendo soltanto gli alimenti che ne sono molto ricchi (frutta secca, spinaci, cioccolato, etc.) , mentre la sua restrizione deve essere più attenta in caso di dieta ipocalcica o di patologie infiammatorie intestinali, o in presenza di steatorrea, perché in questi casi si verifica un aumento dell'assorbimento intestinale di ossalato; la vitamina C è un noto precursore dell'acido ossalico, e quindi è da sconsigliarne l'assunzione a dosaggi elevati. L'iperuricuria ha un ruolo sia nella calcolosi di calcio ossalato sia in quella di acido urico, molecola che deriva dal metabolismo della purine e poco solubile a pH fortemente acido. Una dieta a ridotto contenuto di purine (esclusione di frattaglie, pesce azzurro, selvaggina, e riduzione della carne e pollame) e limitata nel sodio contribuisce a ridurre l'uricuria. E' altresì opportuno moderare il consumo di cibi che hanno effetti acidificanti quali quelli ricchi di proteine animali e quelli ricchi di fruttosio, mentre è utile aumentare il consumo di alimenti vegetali: questo riduce la produzione endogena netta di acidi, e così il grado di acidificazione urinaria, contrastando la sovrassaturazione e quindi la cristallizzazione dell'acido urico.

L'alimentazione è un aspetto importante nel paziente con calcolosi renale non solo in relazione alla patogenesi e quindi alla prevenzione primaria e secondaria, ma anche per le sempre più evidenti associazioni tra la calcolosi renale e patologie cardiovascolari e metaboliche come l'ipertensione arteriosa, gotta, diabete, dislipidemia obesità e sovrappeso [9-11]. Queste condizioni si possono associare nella cosiddetta sindrome metabolica [12,13], che ha alla base una condizione di insulino resistenza, e rappresenta un ben noto fattore di rischio cardiovascolare. Tutto questo contribuisce a spiegare le recenti osservazioni di un maggior rischio di aterosclerosi [14], di malattia renale cronica e

di eventi cardiovascolari, come infarto del miocardio, nei soggetti calcolotici [15-17]. Tutto questo fa sì che il controllo del peso corporeo sia un elemento aggiuntivo e qualificante del trattamento dietetico del paziente con calcolosi renale [18]

Ecco perchè che un inquadramento clinico e un approccio nutrizionale nei pazienti con calcolosi renale dovrebbe estendersi anche agli aspetti renali, ossei e cardiovascolari [19,20]. Del resto, molti dei provvedimenti primariamente indicati per la prevenzione della calcolosi, quali la riduzione del sale e degli zuccheri semplici, la limitazione dei formaggi e delle proteine animali, la spinta ad un a dieta ricca in alimenti vegetali, sono elementi che caratterizzano la dieta mediterranea e che tra i vari effetti benefici trovano applicazione anche nella prevenzione del rischio cardiovascolare.

In questo senso, l'ambulatorio dedicato alla calcolosi renale può rappresentare una opportunità, per il paziente e per il nefrologo, per impostare una precoce prevenzione e trattamento anche della sindrome metabolica e di fattori di rischio cardiovascolare.

Decalogo di norme generali per il paziente con calcolosi renale :

1. *mantenere volume urinario superiore ai 2 litri al di*
2. *limitare apporto sale (da cucina) a meno di 6 g al di*
3. *limitare l'apporto proteine animali*
4. *preferire alimenti di origine vegetale*
5. *non eliminare latte, yogurt, formaggi freschi*
6. *consumare liberamente la verdura evitando cibi ad alto contenuto di ossalato*
7. *limitare l'apporto di zuccheri semplici, colesterolo e ac. grassi saturi*
8. *preferire carboidrati complessi e l'olio d'oliva*
9. *controllare il peso corporeo*
10. *praticare regolare attività fisica*

Bibliografia

1. Borghi L, Meschi T, Maggiore U, Prati B. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. Nutr Rev 2006;64:301-12.

2. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. Kidney Int 2006;70:835-9.

3. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Fatty acid intake and incident nephrolithiasis. Am J Kidney Dis 2005;45:267-74.

4. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993;328:833-8.

5. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 2002;346:77-84.

6. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis. J Urol 1996;155:839-43.

7. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insight after 14 years of follow-up. J Am Soc Nephrol 2004;15:3225-32.

8. Nouvenne A, Meschi T, Prati B , et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial 1–3. Am J Clin Nutr 2010; 91:565–70

9. Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Essential arterial hypertension and stone disease. Kidney Int 1999;55:2397-406.

10. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, Weight Gain, and the risk of Kidney stones. JAMA 2005; 293: 455-62

11. Taylor EN, Stamper MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int 2005; 68:1230-5.

12. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:900-906.

13. Rendina D, De Filippo G, Zampa G, Muscariello R, Mossetti G, Strazzullo P. Characteristic

clinical and biochemical profile of recurrent calcium-oxalate nephrolithiasis in patients with metabolic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010 Nov 4. [Epub ahead of print]

14. Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, et al. Kidney Stones and Subclinical Atherosclerosis in Young Adults: The CARDIA Study. J Urol 2011; 185: 920-925.

15. Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, et al. Risk factors for chronic kidney disease in persons with kidney stones: Case-control study in Olmsted County, Minnesota. Am J Kidney Dis 2010; 55: 61–68

16. Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26:864-868.

17. Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, Krambeck AE, Lieske JC. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. J Am Soc Nephrol. 2010; 21:1641-1644.

18. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obesity res 2004; 12:106-13.

19. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17:304-309

20. Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale, Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, Marangella M, et al. Diagnostic and therapeutic approach in patients with urinary calculi. G Ital Nefrol. 2010 ; 27:282-9.

Terapia medica

release 1 pubblicata il 24 giugno 2011 14:30 da Renata Caudarella

Renata Caudarella

Fondazione Ettore Sansavini per la Ricerca (*Health Science Foundation)* - GVM Care & Research. Lugo (RA)

In letteratura, sono contrastanti le opinioni relative alla selezione dei pazienti nei quali eseguire uno studio metabolico per individuare i fattori di rischio per la formazione dei calcoli, e per adottare, di conseguenza, le opportune misure profilattiche e/o terapeutiche. Gli autori critici nei confronti della terapia suggeriscono che questa non risponderebbe ai criteri del rapporto costi/benefici se non nei pazienti con calcolosi recidivante (Pak CY, 1982)(Chandhoke PS,2002)(**a**). Tuttavia, tutti riconoscono che la probabilità di recidiva è di circa il 50% nell'arco dei 10 anni successivi al primo episodio litiasico; si tratta di una probabilità elevata per i pazienti, quando si considerano la morbilità, il costo del trattamento, i costi legati alla perdita di giornate lavorative, senza dimenticare la sintomatologia dolorosa severa provocata dalla colica renale. Il problema fondamentale poi, è come riconoscere i pazienti recidivanti dai non recidivanti, tenendo presente che non si sono osservate differenze significative nella valutazione metabolica tra questi due gruppi. Peraltro lo studio metabolico consente

di identificare fattori di rischio per la formazione dei calcoli, singoli o associati in più del 97% dei pazienti (figura 1). Il ruolo della profilassi medica è stato confermato in alcuni studi: nel 1993 Nold et al (Vahlensiec W,1993) hanno dimostrato che una corretta valutazione metabolica e conseguente profilassi, porta ad una riduzione delle recidive litiasiche pari al 56%. Successivamente, Stromayer ha ottenuto una riduzione delle recidive leggermente inferiore, pari al 40 % (**b**). Anche i nostri risultati, in un gruppo di pazienti seguiti per 10 anni, confermano una riduzione delle recidive pari al 41,2 % (Caudarella R,2009). Nella scelta dei pazienti che devono essere studiati e trattati ci si può attenere a quanto suggerito nelle Linee guida (European Association of Urology 2010) per la nefrolitiasi del 2010 (tabella N.1 in figura 2) che rappresentano l'ultimo aggiornamento della prima estensione che risale al 1999 (European Association of Urology 1999).

Le acquisizioni sulla eziologia e sui meccanismi fisiopatologici della urolitiasi consentono di adottare per ogni singolo paziente un programma terapeutico personalizzato che dovrebbe avere come obiettivi:

- Ridurre il numero delle recidive
- Correggere le alterazioni metaboliche riscontrate
- Ridurre il numero delle coliche renali
- Ridurre il ricorso ai trattamenti con diversi tipi di litotrissia e/o terapia chirurgica
- Correggere manifestazioni extrarenali di malattie sistemiche
- Non avere importanti effetti collaterali
- Rispondere al criterio dei costi/benefici

Mardis et. al (Mardis HK,2004) hanno dimostrato che nei pazienti con calcolosi multipla la recidiva di calcolosi era minore quando i pazienti erano trattati con terapia medica, rispetto a quelli che seguivano solo misure di carattere generale come l'aumento dell'apporto di liquidi e la correzione di alcune abitudini alimentari.

La terapia medica include sia l'indicazione di misure alimentari specifiche in rapporto al tipo di calcolosi sia una terapia medica selettiva. L'apporto di liquidi e le opportune modificazioni elementari rappresentano le basi del trattamento medico in tutti i pazienti con calcolosi. Trials controllati hanno dimostrato che un aumento del volume urinario fino a 2 litri riduce l'incidenza delle recidive del 40-50 % (Borghi L, 1996). Le modificazioni alimentari nei pazienti con calcolosi ossalocalcica possono essere guidate dalla valutazione del rapporto tra ossalato alimentare e calcio totale, che nella popolazione generale è circa 0,05. La terapia dietetica è stata trattata in un capitolo specifico, mentre in questo saranno trattate le terapie mediche correntemente usate nella pratica clinica per la correzione delle alterazioni metaboliche.

Calcolosi calcica

Per il trattamento dei pazienti con calcolosi calcica (ossalato di calcio – fosfato di calcio) associata o meno ad alterazioni metaboliche ben definite, vengono riportate nella Tabella N.2 (in figura 3), le indicazioni terapeutiche suggerite dalle linee guida del 2010 (European Association of Urology 2010).

Ipercalciuria

Per il trattamento di alcune alterazioni, come ad esempio l'ipercalciuria (Tabella N.3 in figura 4), sono riportate per completezza anche farmaci che attualmente non vengono più usati. Infatti, per il trattamento dell'ipercalciuria idiopatica, i farmaci di uso più corrente nella pratica clinica sono i diuretici tiazidici in associazione al citrato di potassio. Studi randomizzati controllati hanno dimostrato una riduzione delle recidive fino al 70% con l'uso dei diuretici tiazidici. I diuretici tiazidici agiscono riducendo l'escrezione urinaria del calcio nei pazienti ipercalciurici, ma si è osservata un'analoga riduzione anche nei pazienti con normocalciuria (Borghi L, 1996). I diuretici tiazidici riducono la calciuria mediante un aumento del riassorbimento del calcio sia nel tratto prossimale che in quello distale del nefrone. A livello del tubulo distale riducono anche l'assorbimento del sodio inducendo una deplezione del volume extracellulare. E' stata ipotizzata anche una loro azione sulla escrezione urinaria dell'ossalato, sull'assorbimento intestinale del calcio ed anche un'azione diretta sugli osteoblasti con conseguente inibizione dei fattori di riassorbimento osseo. I tiazidici sono utilizzati da più di 40 anni per la prevenzione della calcolosi calcica; dal 1970 la maggior parte dei lavori pubblicati ha confermato l'effetto positivo dei tiazidici sulla prevenzione delle recidive. L'efficacia dei diuretici tiazidici sulla recidiva della formazione di calcoli di calcio è stata valutata in 6 studi randomizzati controllati. In 4 di questi si osservava una significativa riduzione della recidiva dei calcoli (Ettinger B, 1988)(Laerum E, 1984)(Ohkawa M, 1992)(Borghi L, 1993). Viceversa, in altri due trials randomizzati controllati non è stato possibile confermare l'effetto positivo dei tiazidici sulla riduzione della formazione dei calcoli (Brocks P, 1981)(Scholz D, 1982). Una riduzione del numero delle recidive è stato osservato in numerosi altri studi nei quali i pazienti trattati venivano messi a confronto con pazienti che non assumevano alcun trattamento farmacologico. L'effetto positivo del trattamento con tiazidici è stato ulteriormente validato da una meta-analisi dei trials clinici randomizzati che ha mostrato risultati significativamente migliori nei pazienti trattati rispetto a quelli trattati con placebo o senza alcun trattamento farmacologico ($p < 0,02$) (Pearle MS, 1999). L'incidenza di effetti collaterali nei pazienti in terapia con tiazidici, è di circa il 30% e comprende alterazioni metaboliche quali ipopotassiemia, ipocitraturia, iperuricemia, ridotta tolleranza al glucosio, la comparsa di disfunzione erettile e lo smascheramento di un iperparatiroidismo primitivo normocalcemico. Questi effetti collaterali sono responsabili della scarsa compliance alla terapia che oscilla tra il 50 e il 70%.

Per la terapia dell'ipercalciuria sono stati impiegati in due trial di breve durata, i bisfosfonati che hanno ridotto l' escrezione urinaria di calcio; sarebbero, tuttavia, necessari trials controllati di più lunga durata, prima di confermare l'efficacia di questi farmaci nei pazienti con calcolosi calcica recidivante; indispensabile anche la valutazione degli effetti collaterali della terapia cronica con bisfosfonati , che riducono significativamente la compliance dei pazienti.

Citrati alcalini

La terapia con citrati alcalini viene comunemente utilizzata per aumentare l'escrezione urinaria di citrato nei pazienti con ipocitraturia; questa alterazione è di frequente riscontro nei pazienti con litiasi calcica. L'importanza del ruolo del citrato deriva dalla sua capacità di formare complessi con il calcio riducendo, di conseguenza il prodotto di attività ionica sia dell'ossalato di calcio che del fosfato di calcio. Inoltre il citrato è un inibitore della crescita, aggregazione e agglomerazione dei cristalli di

ossalato e di fosfato di calcio (Tiselius HG, 1993). La somministrazione di sali alcalini provoca un aumento del pH urinario ed un aumentata escrezione di citrati. L'utilità dell'impiego dei citrati per favorire la eliminazione dei frammenti dopo litotrissia extracorporea è stata di recente valutata in uno studio multicentrico europeo, che ha confermato che sia il citrato di sodio e potassio sia il citrato di potassio aumentano la clearance dei frammenti dei calcoli (Soygur T, 2002). Gli agenti alcalinizzanti usati per la prevenzione dei calcoli sono il citrato di sodio e potassio, il citrato di potassio, il citrato di sodio, il citrato di potassio e magnesio, il bicarbonato di potassio e il bicarbonato di sodio. I citrati alcalini sono stati utilizzati in 4 trials: in due i pazienti venivano trattati con citrato di potassio, in uno con il citrato di sodio e di potassio; infine, nel quarto veniva utilizzato il citrato di potassio e magnesio (Barcelo B, 1993)(Hofbauer J, 1994)(Ettinger B, 1997)(**c**). Nei primi due studi con il citrato di potassio, veniva riportata una significativa riduzione delle recidive. Un effetto favorevole era riportato anche nei pazienti trattati con citrato di potassio e magnesio; viceversa, i pazienti in terapia con citrato di sodio e di potassio, non presentavano differenze rispetto ad un gruppo di controllo. Sono presenti in letteratura numerosi altri studi non randomizzati che confermano un'azione preventiva maggiore del citrato di potassio rispetto al citrato di sodio; questo dato è confermato anche dai diversi effetti prodotti sulla composizione delle urine, rispettivamente dal citrato di potassio e di sodio. Non ci sono trials in cui venga definito se la terapia con citrato di potassio debba essere usata selettivamente solo nei pazienti con ipocitraturia. La dose giornaliera consigliata per il citrato di potassio e il citrato di potassio e magnesio oscilla tra 4-9 g. suddivisa in 3 somministrazioni. La frequenza degli effetti collaterali è abbastanza elevata e la compliance dei pazienti trattati con il citrato di potassio non supera il 50%.

A causa dei molteplici effetti sui processi di cristallizzazione e sulla formazione dei calcoli, i citrati alcalini possono essere raccomandati per il trattamento della prevenzione delle recidive dei calcoli.

Ortofosfati

L'uso degli orto fosfati (sali neutri di sodio e di potassio) è stato proposto per il trattamento dell' ipercalciuria idiopatica assorbitiva o conseguente ad una perdita, tubulare primitiva di fosfato. Il razionale della terapia con ortofosfati si basa sia sulla loro capacità di inibire la sintesi di 1,25(OH)2D3 (Van Der Berg CJ, 1980) e di ridurre quindi la calciuria, ma anche di aumentare l'escrezione urinaria di pirofosfati e di citrati (Thomas WC, 1978). Queste modificazioni sono responsabili della riduzione della saturazione urinaria dell'ossalato di calcio, ma anche di un incremento della saturazione della brushite, in rapporto all'aumentata escrezione di fosfato (Pak CYC, 1980). Gli ortofosfati mostrano una efficacia analoga a quella dei diuretici tiazidici, per quanto concerne la riduzione della calciuria; per spiegare questo effetto è stato ipotizzato un meccanismo diretto sull'assorbimento tubulare del calcio a livello distale. Gli ortofosfati vengono sommnistrati alla dose di 1,5 g/die suddivisi in 3-4 dosi. Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, crampi addominali, diarrea, meteorismo), e nei trattamenti a lungo termine, la comparsa di calcificazioni tissutali. Nell'unico trial randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 3 anni, la formazione di calcoli era maggiore nei pazienti trattati con ortofosfati (Ettinger B, 1976). In conclusione, i dati della letteratura forniscono una modesta evidenza che gli ortofosfati riducano significativamente la formazione dei calcoli di ossalato di calcio.

Celluloso fosfato

Il celluloso fosfato e il sodio celluloso fosfato sono stati usati per ridurre l'assorbimento di calcio nei pazienti con ipercalciuria assorbitiva. Sfortunamento il complesso che forma col calcio a livello intestinale, può provocare la comparsa di una iperossaluria (Pak CY, 1979)(Backman U, 1980). Anche altri cationi, come ad esempio il magnesio, possono essere influenzati negativamente da questa terapia. Nessuno degli studi presenti in letteratura era randomizzato. I risultati degli studi considerati globalmente mostrava che il 40% dei pazienti formava nuovi calcoli. Il celluloso fosfato e il sodio celluloso fosfato, non possono essere raccomandati per il trattamento profilattico delle recidive litiasiche.

Allopurinolo

Il trattamento con allopurinolo per evitare la formazione di calcoli di ossalato di calcio, è stato consigliato dopo la dimostrazione di una relazione tra aumentata escrezione urinaria di acido urico e la formazione di calcoli di ossalato di calcio (Favus MJ, 1980). Quando a questa alterazione metabolica si associano fattori che aumentano la quota dissociata di acido urico, l'urina può divenire soprassatura con conseguenti fenomeni di cristallizzazione sia di acido urico sia di ossalato di calcio. Oltre al pH, la concentrazione e il tipo di altri cationi possono influire sul grado di solubilità dell'acido urico; ad esempio, elevate concentrazioni di ioni sodio riducono la solubilità dell'acido urico, mentre in maniera opposta si comportano gli ioni potassio. Per spiegare la formazione di calcoli di ossalato di calcio nei pazienti con iperuricuria sono stati ipotizzati alcuni meccanismi, quali una nucleazione eterogenea di ossalato di calcio indotta dall'acido urico o dai suoi sali, in particolare l'urato monosodico. Un altro meccanismo patogenetico ipotizzato, è il legame di inibitori ad elevato peso molecolare (glicosaminoglicani) con i cristalli di urato monosodico; ne seguirebbe una riduzione della loro concentrazione urinaria e quindi della attività inibitrice sui processi di cristallizzazione dell'ossalato di calcio. In questi pazienti il razionale della terapia implica interventi che riducono la concentrazione dell'acido urico e quindi la sua saturazione urinaria. I suggerimenti profilattici e terapeutici comprendono: la riduzione degli alimenti ricchi di purine, un abbondante apporto idrico, la somministrazione di allopurinolo e di alcalinizzanti urinari. La somministrazione di allopurinolo nei pazienti con iperuricuria :

- Riduce l'escrezione urinaria di acido urico
- Previene la comparsa di iperuricuria anche quando l'apporto di purine rimane elevato;
- Diminuisce la saturazione urinaria di urato monosodico

In uno studio prospettico, randomizzato con placebo, Ettinger et al. (Ettinger B, 1986) trattando con allopurinolo alla dose di 100 mg/die un gruppo di pazienti che presentavano come fattore di rischio la sola uricuria, hanno ottenuto una riduzione dell'81% nella formazione dei calcoli. La tolleranza all'allopurinolo in genere è buona, ma sono stati descritti effetti collaterali quali rash cutanei, dermatiti, aumento transitorio delle transaminasi, possbile comparsa di una sindrome di Steven-Johnson. In associazione o in alternativa all'allopurinolo può essere utilizzato il citrato di potassio. Pak e Peterson hanno riportato una riduzione della formazione dei calcoli pari al 75% in un gruppo di pazienti con calcolosi ossalocalcica iperuricosurica trattati con citrato di potassio per 2,4 anni (Pak CY, 1986).

Piridossina

La somministrazione di piridossina potrebbe teoricamente modulare favorevolmente la produzione endogena di ossalato, aumentando la conversione di gliossilato in glicina, riducendo in questo modo la quantità di substrato disponibile per la conversione metabolica in ossalato. La piridossina è stata utilizzata insieme agli ortofosfati nel trattamento sia dei pazienti con iperossaluria primitiva sia nei casi di iperossaluria idiopatica. Numerosi autori confermano che alcuni pazienti con iperossaluria di tipo 1 rispondono favorevolmente al trattamento con dosi importanti di piridossina (European Association of Urology 2010). Non vi sono al momento studi controllati che indichino l'efficacia della piridossina nei pazienti con calcolosi ossalo-calcica idiopatica.

Calcoli di acido urico

L'alcalinizzazione dell'urina rappresenta il mezzo più efficace di prevenzione per il trattamento dei pazienti con calcolosi di acido urico, in quanto il pH urinario acido rappresenta il fattore patogenetico più importante in questo tipo di litiasi. Nei pazienti con calcolosi di acido urico (calcoli puri di acido urico o misti di acido urico e ossalato di calcio) trattati con citrato di potassio alla dose di 30-80 mEq/die si è osservato un aumento dei valori del pH urinario e della quota di acido urico non dissociato; analogamente la formazione dei calcoli si riduceva da 1,2 a 0,01 calcoli/anno. I pazienti presentavano una remissione della patologia nel 94% dei casi e la formazione di nuovi calcoli si riduceva del 99% (Sakhaee K, 2002)(Pak CY, 1986). Il citrato di potassio viene preferito al bicarbonato di sodio, per evitare il rischio di una ipercalciuria indotta dal sodio. Nella pratica clinica si consiglia una dose iniziale di citrato di potassio di 30-40 mEq/die, monitorando il valore del pH urinario che dovrebbe essere maggiore di 6,1, ma non superare il valore di 7,0, per evitare un aumento della saturazione del fosfato di calcio e la conseguente formazione di calcoli di fosfato di calcio.

Altro elemento fondamentale della terapia è l'allopurinolo al dosaggio di 300 mg/die che deve essere utilizzato nei pazienti con iperuricemia associata o meno, ad iperuricuria (escrezione urinaria > 750 mg nei maschi e 700 mg nelle femmine) (Tabella 4 in figura 5)

Cistinuria

La solubilità della cistina dipende è funzione del pH urinario; per questo motivo la terapia con alcali è stata ampiamente usata in questi pazienti. Tuttavia, l'elevato pK della cistina (pK = 8,5) limita l'efficacia della terapia alcalinizzante che deve portare il pH urinario a valori compresi tra 6,5 -7, per evitare il rischio della formazione di calcoli di fosfato di calcio. Ma l'idratazione e la terapia alcalinizzante possono controllare la formazione di calcoli solo quando la escrezione urinaria di cistina è inferiore a 1000 mg/die; quando l'escrezione è maggiore bisogna ricorrere all'uso di farmaci quali: α-Mercaptopropionilglicina (Tiopronina), D-penicillamina e Captopril. Tutti questi farmaci sono derivati tiolici che possono convertire la cistina in un complesso disolfuro farmaco-cisteina altamente solubile. Il farmaco attualmente più usato è l' α-Mercaptopropionilglicina anche se una riduzione della formazione dei calcoli e degli eventi litiasici è stata descritta anche per la D-penicillamina (Moe OW, 2011). Tuttavia in letteratura non sono presenti trials clinici randomizzati

controllati che dimostrino una superiorità della terapia medica rispetto al placebo. L' α-Mercaptopropionilglicina presenta una minor incidenza di effetti collaterali quali dolori addominali, perdita del gusto, febbre, proteinuria e raramente sindrome nefrosica. Sulla efficacia del Captopril i pareri non sono unanimi; inoltre, questo farmaco ha lo svantaggio di provocare ipotensione arteriosa (European Association of Urology 2010). (Tabella 5 in figura 6)

Calcoli di struvite (calcolosi infetta)

I calcoli di struvite sono la conseguenza di una infezione cronica delle vie urinarie alte, sostenute da batteri ureasi produttori (Proteus, Haemophilus, Klebsiella, Ureaplasma urealyticum) (Hall PM, 2009). L'idrolisi dell'urea è responsabile della formazione di ioni ammonio e ossidrile e di un'urina persistentemente alcalina; queste alterazioni promuovono la formazione di calcoli composti di fosfato ammonio magnesiaco (struvite). Il trattamento di questa forma di calcolosi richiede la rimozione completa di tutti i calcoli, inclusi eventuali frammenti residui e l'eradicazione della infezione con terapia antibiotica. La prevenzione delle infezioni delle vie urinarie (acidificanti, cicli di antibiotici a basso dosaggio o "pulse") rappresentano il fattore più importante per evitare le recidive. L'acido acetoidrossamico che inibisce l'ureasi è stato utilizzato per trattare la calcolosi da struvite, ma il suo uso si accompagna spesso a effetti collaterali, talora severi (Griffith DP, 1978). (Tabella 6 in figura 7)

Considerazioni riassuntive

Sebbene la nefrolitiasi venga considerata generalmente come un evento acuto che ha la sua espressione clinica nella colica renale, un numero crescente di lavori suggerisce che la nefrolitiasi sia una malattia sistemica che si accompagna ad una riduzione della funzione renale e può evolvere verso l'insufficienza renale cronica. Recenti lavori, con un elevato numero di soggetti arruolati, hanno dimostrato che i calcolotici hanno una lieve ma statisticamente significativa riduzione della filtrazione glomerulare e della clearance della creatinina. Inoltre, la nefrolitiasi e la litotrissia extracorporea con onde d'urto possono aumentare il rischio di nefropatie croniche e di ipertensione arteriosa (Sakhaee K, 2009). In un recente lavoro è stato segnalato che il trattamento con ESWL provoca sicuramente un danno alle papille e alla regione midollare che sarebbe responsabile di un aumento della formazione di calcoli di fosfato di calcio (Coe FL, 2010). Tutti questi dati insieme alle sempre più recenti segnalazioni di una associazione della nefrolitiasi con un elevato rischio di ipertensione, coronaropatie, sindrome metabolica e diabete mellito, suggeriscono l'importanza dello studio metabolico, della profilassi e terapia medica della calcolosi renale e della loro valutazione in trials clinici controllati.

Altra Bibliografia

a) Preminger GM. Guidelines for the Medical Management of Urolithiasis. Business Briefing: Us Kidney & Urological Disease 2005.

b) Strohmaier WL. In: Kidney Stones. Economic aspects of Nephrolithiasis: a critical review and future out look. Ed. BIOS, Cosenza, 1999, 169-172.

c) Turcel A, Biri H, Kupeli B, Tan O, Sen I. Efficiency of long-terrm potassium citrate treatment in patients with idiopathic calcium oxalate stone disease. In: Urolithiasis (Proceedings of the 2nd Eurolithiasis Society Meeting). Sarica K, Kyagci F, Erbagci A and Inal Y (eds). Re Ta offset publishing Gaziantep, Turkey, 2003, p.273.

Figure

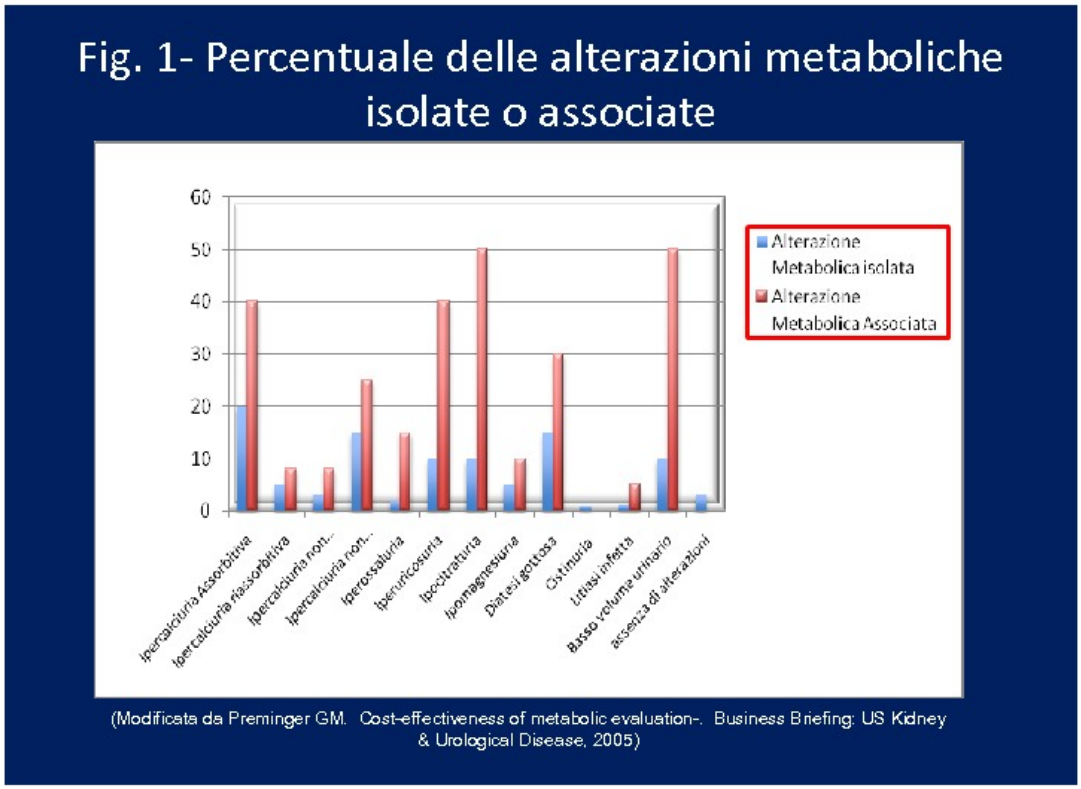


Figura 1.

Tabella N.1 PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA

1. Pazienti ad alta recidivanza (≥3 calcoli in 3 anni)
2. Calcolosi infetta
3. Calcoli di acido urico e urati
4. Bambini e adolescenti
5. Calcoli geneticamente determinati:

a) Cistinuria
b) Iperossaluria primitiva
c) Acidosi renale tubulare tipo I
d) Xantina
e) 2,8- diidrossiadenina
f) Fibrosi cistica

6. Calcoli di Brushite
7. Iperparatiroidismo
8. Malattie apparato gastro-intestinale (MICI, sindromi da malassorbimento, etc.)
9. Pazienti monorene
10. Frammenti di calcoli renali (3 mesi dopo interventi litotrissia)
11. Nefrocalcinosi
12. Anamnesi familiare positiva per calcolosi renale
13. Presenza di numerosi calcoli renali bilateralmente

Figura 2.

* citrati alcalini per prevenire ipopotassiemia ed ipocitraturia

Trattamenti suggeriti nei pazienti con calcolosi calcica

Alterazioni metaboliche	Terapia medica indicata
Ipercalciuria	Diuretici tiazidici * Diuretici tiazidici + magnesio Ortofosfati Celluloso fosfato Bisfosfonati
Iperossaluria primitiva di tipo 1 Mild hyperoxaluria	Restrizione cibi ricchi di ossalato Piridossina
Iperossaluria enterica	Supplementi di calcio Citrati alcalini
Ipocitraturia	Citrato di potassio Citrato di potassio e magnesio
Calcoli di Brushite	Diuretici tiazidici + magnesio Citrati alcalini
Iperuricuria	Allopurinolo Citrato di potassio
Ipomagnesiuria	Ossido o idrossido di magnesio
Assenti	Citrato di potassio

Figura 3.

Terapia dell' ipercalciuria

Farmaci	Dose	Numero somministrazioni /die
Diuretici tiazidici :*		
- *Triclormetiazide*	4,0 mg	1 cp
- *Idroclorotiazide*	25 mg	2 cps
- *Clortalidone*	25 mg	2 cps
- *Bendroflumetiazide*	2,5 mg	2 cps
- *Amiloride + idroclorotiazide*	5mg + 50 mg	1 cp
Celluloso fosfato di sodio	10 – 15 g	In 3 dosi
Ortofosfati		
(sali neutri di Na e K)	250 -2000 mg	In 3-4 dosi
*Indapamide**	2,5 mg	1 cp
Bisfosfonati	10 mg	1 cp

*I supplementi di potassio sono necessari per evitare l'ipopotassiemia e l'ipocitraturia indotta dall'acidosi intracellulare ipopotassiemica

Figura 4.

Prevenzione e terapia specifiche della calcolosi di acido urico

	Prevenzione	*Terapia*
Volume urinario	2-2,5 L/die	2-2,5 L/die
Citrato alcalino	3 – 7 mmol x 2-3 volte al dì (pH urinario : 6,1 -6,8)	6 -10 mmol x 2-3 volte al dì pH urinario 7-7,2
Allopurinolo (se presenti iperuricemia e/o iperuricuria)	Allopurinolo 300 mg/die	Allopurinolo 300 mg/die

Figura 5.

Terapia specifica dei pazienti con calcoli di cistina		
Escrezione urinaria cistina	< 3 mmol/24ore	> 3 mmol/24ore
Volume urinario	> 3,0 L/die	> 3,0 L/die
Alcalinizzazione:	Citrato di potassio 3-10 mmol/die in 2-3 dosi (pH urine tra 7-5 e 8,5)	Citrato di potassio 3-10 mmol/die in 2-3 dosi (pH urine tra 7-5 e 8,5)
Alfa-mercapto-propionil glicina		20 mg/kg/die in 3 somministrazioni
D-penicillamina		250 mg -2 g /die
Captopril		75 -150 mg/die

Figura 6.

* La dose totale non deve superare 1,5 g/die indipendentemente dal peso corporeo

Terapia specifica per i pazienti con calcolosi infetta	
Rimozione dei calcoli	Rimozione più accurata possibile dei calcoli e anche dei frammenti
Terapia con antibiotici:	Trattamento antibiotico mirato Profilassi delle infezioni urinarie cicli di antibiotici a basso dosaggio o "pulse"
Acidificazione	Cloruro di ammonio 1 g/die (2-3 somministrazioni) Metionina 500 mg/1000 mg /die (2-3 somministrazioni)
Inibitori dell'ureasi	Acido acetoidrossamico 10-15 mg/kg/die * (3-4 somministrazioni)

Figura 7.