

LA TERAPIA MEDICA DELLA CALCOLOSI RENALE

***A. CUPISTI, E. MORELLI, M. MEOLA, L. POSELLA, G.
BARSOTTI***

**Estratto da GAZZETTA MEDICA ITALIANA - Vol. 153 - N.2
(aprile) 1994**

Università degli Studi di Pisa - Istituto di Clinica Medica I

PAROLE CHIAVE: Calcolosi renale

Medical treatment of nephrolithiasis.

The aim of the medical treatment of urolithiasis is to prevent stone recurrences, the growth of pre-existing stones, or to obtain stone dissolution. These goals can be achieved through high fluid intake, diet or drugs. Undoubtedly the first step is high fluid intake. Water with low mineral content is usually prescribed although a very low calcium content (< 40 mg/l) is not the best choice for all patients. In fact, it could favour a negative calcium balance and/or increase intestinal oxalate absorption and its urinary excretion. The various therapeutic approaches, according to the stone chemical composition, are described in the paper. As far as calcium-oxalate urolithiasis is concerned, the evaluation of risk factors in the single patient is the basis for an adequate and specific treatment. Medical treatment of urolithiasis is effective in preventing stone recurrences and then the social and subjective costs coming from stone disease and its treatment. We think that the medical therapy to prevent recurrences is mandatory in all patients suffering from urinary stone disease.

Key words: Kidney stones.

La terapia medica della nefrolitiasi ha lo scopo di prevenire le recidive, di impedire l'accrescimento dei calcoli già presenti nelle vie urinarie, ed in taluni casi di ottenere la dissoluzione completa o parziale del calcolo. Questi risultati possono essere raggiunti con la riduzione della saturazione urinaria dei sali litogeni e con l'incremento della concentrazione urinaria degli inibitori della formazione, dell'accrescimento e dell'aggregazione dei cristalli (1).

Il trattamento della calcolosi reno-ureterale in atto, fino a pochi anni or sono essenzialmente chirurgico, ha di recente subito uno straordinario cambiamento con l'ampia introduzione nella pratica clinica del trattamento extracorporeo ad onde d'urto. Questo non deve ridurre l'importanza della terapia medica che, a fronte di costi trascurabili, permette un'efficace prevenzione secondaria della calcolosi renale con netta riduzione dei costi sia soggettivi che sociali. In questo senso la terapia medica si pone come logico e necessario complemento alla terapia extracorporea o chirurgica per un più completo trattamento della calcolosi renale.

L'etiologia della urolitiasi è diversa a seconda della natura del calcolo, per cui la definizione della sua composizione chimica e lo studio del paziente per l'identificazione dei fattori di rischio litogeno (2), sono la necessaria premessa ad una concreta terapia idropinica, dietetica e, se necessario, farmacologica (3).

Il primo provvedimento terapeutico, valido per tutti i tipi di nefrolitiasi, è la terapia idropinica (4). Questa consiste nell'introduzione di una elevata quantità di liquidi, distribuiti uniformemente in tutta la giornata, onde ottenere una diuresi giornaliera superiore a 2 litri, valore oltre il quale l'efficacia della terapia idropinica diventa significativa. La quantità di liquidi

necessaria ad ottenere tale volume urinario non può essere fissa, data la variabilità delle perdite idriche extrarenali che sono influenzate dal clima, dal microclima, e dal tipo di attività fisica del paziente, ecc. Il paziente deve quindi essere istruito ad adattare l'introduzione di fluidi in modo tale da garantire lo scopo prefisso.

La natura della calcolosi e le eventuali alterazioni metaboliche presentate dal paziente suggeriscono il tipo di acqua da preferire. Generalmente vengono consigliate acque oligominerali, mentre nella calcolosi di acido urico e di cistina sono da preferirsi acque alcaline. Comunque, laddove non esista una ipercalciuria dieta-dipendente, l'uso di acque particolarmente povere in calcio (< 40 mg/l) può non essere opportuno. Infatti una spiccata riduzione del contenuto intestinale di calcio può favorire un iperassorbimento di ossalato che si traduce in una sua maggiore escrezione urinaria, vanificando così l'effetto positivo di un'eventuale riduzione della calciuria (5). Nel caso di un'ipercalciuria dieta-indipendente, si può inoltre esporre il paziente al rischio di un bilancio negativo del calcio. Anche studi riguardanti la prevenzione primaria, indicano che un ridotto apporto dietetico di calcio può addirittura favorire l'insorgenza della calcolosi renale (6).

Recentemente abbiamo valutato l'effetto sui fattori di rischio litogeno dell'acqua "Rocchetta", che ha un contenuto di calcio non particolarmente ridotto (56,4 mg/l) e che possiede caratteristiche idonee ad un suo impiego nella terapia idropinica della calcolosi renale (tab. I).

Tabella I Caratteri dell'acqua "Rocchetta", dall'analisi effettuata dal Dipartimento Scienze Chimiche, Università degli Studi di Camerino

<i>Generali</i>	
Aspetto	Limpido
Colore	Incolore
Odore	Nessuno
Sapore	Nessuno
<i>Chimici</i>	
Residuo fisso a 180° C	173,06 mg/l
Durezza totale (gradi francesi)	15,4
Alcalinità totale	28,4
Ammoniaca	Assente
Ac. nitroso	Assente
Ac. fosforico	Assente
Idrogeno solforato	Assente
<i>Chimico-fisici</i>	
Temperatura	11,8° C
Abbassamento crioscopico	0,008° C
P. osmotica (t × 12,05)	0,0937 Atm
Cond. elettrica specifica a 18° C	254,5 μS
pH a 18° C	7,65
<i>Sostanze disciolte in un litro d'acqua (mg/l)</i>	
Ione calcio Ca ⁺⁺	55,19
Ione sodio Na ⁺	4,65
Ione magnesio Mg ⁺⁺	3,86
Ione potassio K ⁺	0,42
Ione stronzio Sr ⁺⁺	0,23
Ione bicarbonato HCO ₃ ⁻	173,29
Ione solforico SO ₄ ⁻	7,83
Ione cloridrico Cl ⁻	9,03
Ione nitrico NO ₃ ⁻	0,99
Ione fluoridrico F ⁻	0,11
Silice SiO ₂	5,16
Ferro	Tracce
<i>Gas disciolti in un litro d'acqua (a 0° C e 760 mmHg)</i>	
Ossigeno	8,5 mg/l
Azoto e gas rari	19,7 mg/l
CO ₂ liquida	6,25 mg/l

Nel gruppo di pazienti affetti da calcolosi calcica recidivante, e già praticanti terapia idropinica con acque oligominerali, non sono emerse variazioni significative rispetto al periodo di controllo (7). Questo consente di affermare che l'acqua "Rocchetta" può essere inserita nel gruppo delle acque utilizzabili nella terapia della calcolosi renale.

Calcolosi calcica

La calcolosi più frequente nelle nostre regioni è quella calcica. Può presentarsi come forma primitiva o secondaria a malformazioni delle vie urinarie, rene a spugna midollare, rene policistico o multicistico, o ad alterazioni metaboliche come nell'iperparatiroidismo primitivo, malattie ossee, sarcoidosi, immobilizzazione, intossicazione da vit. D, ecc. È necessario far distinzione tra la calcolosi di fosfato di calcio e di ossalato di calcio. La calcolosi di fosfato di calcio è meno frequente e generalmente è secondaria ad iperparatiroidismo primitivo o ad acidosi tubulare renale distale: la rimozione dell'adenoma paratiroideo o la terapia alcalinizzante sono, rispettivamente, i provvedimenti da adottare.

La calcolosi primitiva più frequente è senza dubbio quello di ossalato di calcio. Essa riconosce una patogenesi multifattoriale, risultato di uno squilibrio tra i fattori che favoriscono e quelli che impediscono la formazione e l'aggregazione dei cristalli. Alcune alterazioni come l'ipercalciuria, l'iperuricuria e l'iperossaluria sono ritenuti fattori di rischio litogeno; molto importante è anche la riduzione dell'escrezione urinaria di inibitori come il citrato, il magnesio, il pirofosfato, lo zinco e i

glicosaminoglicani(8). L'individuazione nel singolo paziente di una o più alterazioni (tab. II), è alla base di una terapia preventiva mirata ed efficace (2).

Terapia della ipercalciuria

L'ipercalciuria idiopatica può essere distinta in “dieta-dipendente” o “dieta-indipendente”, in base alla risposta ad una dieta ipocalcica (400 mg di calcio al dì). Solamente nei pazienti che hanno mostrato la correzione dell'ipercalciuria (ipercalciuria dieta-dipendente) è da consigliare una dieta rigorosamente ipocalcica. La prescrizione indiscriminata di una dieta ipocalcica non è infatti esente da rischi, quali un bilancio negativo del calcio ed un aumento dell'assorbimento intestinale (e quindi della escrezione urinaria) di acido ossalico. Comunque, una moderata riduzione dell'introduzione di calcio (quale quella ottenibile con la sola esclusione dei latticini) è un provvedimento dietetico prudente e privo di rischi. L'aggiunta di fibre vegetali nella dieta può essere utile per ostacolare l'assorbimento intestinale di calcio (9), mentre la limitazione del sale può ridurre l'escrezione con le urine. Importante è anche la quantità di proteine animali introdotte con la dieta (10): un eccessivo apporto proteico, e quindi di aminoacidi solforati, è causa di una aumentata escrezione urinaria di calcio.

Tabella II Principali fattori di rischio metabolici per la calcolosi renale ossalocalcica

— <i>Ipercalciuria:</i>
Escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore: > 4 mg/kg p.c.
— <i>Iperossaluria:</i>
Escrezione urinaria di ossalato nelle 24 ore: > 35 mg
— <i>Iperuricuria:</i>
Escrezione urinaria di ac. urico nelle 24 ore: > 700 mg
— <i>Ipocitraturia:</i>
Escrezione urinaria di citrato nelle 24 ore: < 320 mg

I farmaci più largamente utilizzati nella terapia della ipercalciuria sono i diuretici tiazidici (11). L'indicazione elettiva è l'ipercalciuria renale, ma sono impiegati anche nelle forme da elevato assorbimento intestinale, dove è comunque preferibile utilizzare chelanti intestinali del calcio, come il fosfato neutro o acido di potassio, o il fosfato di cellulosa (12, 13).

I tiazidici hanno anche altri effetti positivi come l'aumento dell'escrezione urinaria del magnesio e la riduzione dell'ossaluria (che avviene dopo alcuni mesi di terapia), mentre un effetto indesiderato è la riduzione della citraturia. La dose media, per l'idroclorotiazide, è di 50 mg al dì, generalmente in associazione con 5 mg di amiloride. Un altro diuretico simil-tiazidico, ben tollerato, e con azione ipocalciurica è il fenquizone, alla dose di 10 mg al giorno (14).

Terapia della iperossaluria

La rigida restrizione dietetica di ossalato, contenuto in gran parte nella verdura e nella frutta, può essere giustificata quando vi sia il fondato sospetto di un suo aumentato assorbimento intestinale. Questo si può verificare nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, nella steatorrea o più frequentemente nel corso di diete ipocalciche o di terapia con chelanti intestinali del calcio. In linea generale appare utile eliminare solo gli alimenti molto ricchi di ossalato, come frutta secca, cioccolato, spinaci, rabarbaro (15). Infatti, una dieta che escluda gran parte della frutta e della verdura diventa inevitabilmente ricca in proteine animali; questo avrà effetti negativi sull'escrezione urinaria di calcio, acido urico e citrato, e solo una dubbia riduzione dell'ossaluria per l'aumento della quota di produzione endogena da precursori aminoacidi come glicina, serina, idrossiprolina e triptofano. E' inoltre consigliabile evitare l'assunzione non giustificata di dosi farmacologiche di acido ascorbico, che è un precursore metabolico diretto dell'acido ossalico.

I provvedimenti farmacologici, nell'iperossaluria, sono scarsi e spesso infruttuosi. Talora questa condizione può risentire favorevolmente del trattamento con Vitamina B6, con idrossido di magnesio o con calcio carbonato. Una riduzione dell'ossaluria è stata descritta nei trattamenti long-term con tiazidici e mediata, probabilmente, da una riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio (16).

Terapia della iperuricuria

L'iperuricuria è condizione molto frequente nella calcolosi ossalocalcica dell'età più avanzata (17). L'origine è prevalentemente alimentare, per cui una dieta a ridotto contenuto purinico è senz'altro il primo provvedimento terapeutico da consigliare; dovranno essere così esclusi dalla dieta frattaglie, selvaggina, pesce azzurro, e deve essere diminuito il consumo di carne. Se questi provvedimenti dietetici non sono sufficienti, si può associare allopurinolo alla dose di 150-300 mg al giorno (3).

Terapia della ipocitraturia

L'ipocitraturia è un fattore di rischio di notevole importanza anche nella calcolosi di ossalato di calcio (18), oltre che in quella di fosfato di calcio, perché il citrato è un potente inibitore sia nella fase di nucleazione che della fase di accrescimento ed aggregazione dei cristalli (19). L'escrezione urinaria di citrato è influenzata dallo stato acido-base dell'organismo: infatti la citraturia si riduce con un carico di acidi ed aumenta con la somministrazione di basi. Per questo motivo è consigliabile una dieta ristretta in proteine di origine animale, che sono la fonte principale della produzione netta di idrogenioni dell'organismo.

La somministrazione di alcalinizzanti, alla dose di 40-60 mEq di basi al giorno, in 2-3 somministrazioni, determina un aumento della citraturia. Il citrato di potassio è il prodotto da preferire, soprattutto in corso di terapia con tiazidici (20), che possono determinare, quale effetto collaterale

indesiderato, la riduzione della citraturia conseguente alla deplezione di potassio.

In conclusione, nella calcolosi ossalocalcica sono sempre da consigliare la terapia idropinica ed una moderata riduzione dell'apporto proteico, 0,8-1,0 g/kg/die, che consente, nello stesso tempo, di ridurre la calciuria, l'ossaluria, l'uricuria e di aumentare la citraturia. Una terapia prima dietetica (11, 15) e poi farmacologica (3), le più mirate possibile, devono essere consigliate sulla base dei fattori di rischio individuati nei singoli pazienti.

Calcolosi di acido urico

La causa della formazione di calcoli di acido urico è l'eccessiva e costante acidità delle urine, che permette all'acido urico di rimanere nella sua forma indissociata, quindi scarsamente solubile (1).

La terapia deve perciò mirare a mantenere il pH delle urine intorno a 6,0-6,5, livello al quale quasi tutto l'acido urico è nella sua forma dissociata. Bisogna evitare valori di pH superiori perché, oltre che inutile, si rischia la precipitazione del fosfato di calcio.

Il bicarbonato di sodio, il citrato di sodio e di potassio rappresentano quindi la terapia elettiva: la dose media, che deve comunque essere modificata in base al valore di pH urinario ottenuto, si aggira intorno a 40-60 mEq di basi al giorno.

Anche in questo caso può essere utile una dieta a ridotto contenuto proteico e prevalentemente vegetariana per ridurre sia il carico di purine, e quindi l'uricuria, che l'escrezione urinaria di idrogenioni.

L'impiego di allopurinolo è da consigliare soprattutto nei casi di elevata uricuria e durante tentativi di dissoluzione medica del calcolo.

Calcolosi di cistina

La calcolosi di cistina interessa i pazienti affetti da cistinuria, condizione caratterizzata da un difetto del trasporto tubulare renale di aminoacidi dibasici, quali lisina, ornitina, arginina e cistina. La cistina viene quindi persa nelle urine dove dà origine a calcoli perché scarsamente solubile il pK delle 2 forme di dissociazione della cistina 8,2 e 9,3.

Molto importante è la terapia idropinica al fine di ridurre la concentrazione urinaria di cistina almeno al di sotto di 300 mg/l, cioè in zona di sottosaturazione. Importante è anche la terapia alcalinizzante delle urine per favorire la solubilità della cistina (21). La massima efficacia si avrà per valori di pH intorno ad 8, livelli comunque a rischio per la precipitazione del fosfato di calcio. La dose necessaria ad alcalinizzare le urine deve essere superiore alla produzione endogena di idrogenioni, che in media è di circa 80-100 mEq a dieta mista libera. E' consigliabile una dieta povera in metionina precursore della cistina, e quindi povera in carne, pesce e soprattutto di latticini. Tale provvedimento si rivelerà utile anche per ridurre l'escrezione di fosfato e di calcio, in considerazione della scarsa solubilità del fosfato di calcio ai valori terapeutici di pH delle urine. Per

favorire la solubilizzazione della cistina nelle urine è stata usata la penicillamina, ma i pesanti effetti collaterali ne limitano fortemente l'uso (22).

Calcolosi di struvite

La calcolosi di struvite è conseguenza della sepsi urinaria da germi ureasi produttori che conduce alla sovrasaturazione del fosfato-ammonio-magnesiaco e del carbonato apatite (o struvite) (23). Di fondamentale importanza è la prevenzione primaria, che consiste nel trattare prontamente le infezioni delle vie urinarie e fornire sempre una adeguata copertura antibiotica durante cateterismi o manovre strumentali delle vie urinarie.

L'eradicazione dell'infezione nella calcolosi di struvite è opera quasi impossibile: per questo la terapia antisettica dovrà essere intrapresa quando l'infezione è sintomatica o quando la batteriuria è significativa. Nei casi di frequente ricorrenza dei sintomi, abbiamo verificato l'utilità di uno schema di terapia antibiotica a basso dosaggio, che prevede una monodose serale (cambiando farmaco ogni 7-10 giorni) per un totale di 2-3 mesi. Il rischio di favorire una farmaco-resistenza è reale, ma non tale, a nostro parere, da scoraggiarne l'uso.

Sono stati proposti alcuni farmaci ureasinibitori, ma loro tossicità ed i modesti risultati ne limitano notevolmente l'applicazione clinica. Anche l'acidificazione urinaria, ottenibile con la supplementazione dietetica di metionina (24), non sembra aiutare il paziente affetto da calcolosi di

struvite. Essa rimane la forma più difficile da trattare e presenta la prognosi peggiore in termini di progressione verso l'insufficienza renale cronica.

RIASSUNTO

La terapia medica della nefrolitiasi si propone di prevenire le recidive, di impedire l'accrescimento di calcoli già presenti o di ottenere la dissoluzione completa o parziale del calcolo. Questi obiettivi vengono raggiunti attraverso la terapia idropinica, dietetica e farmacologica.

Il primo provvedimento da attuare, valido per tutti i tipi di nefrolitiasi, è la terapia idropinica. Generalmente vengono consigliate acque oligominerali, ma l'uso di acque particolarmente povere in calcio (< 40 mg/l) può non essere sempre opportuno. Infatti potrebbe favorire l'assorbimento intestinale di ossalato, con conseguente aumento dell'ossaluria, e/o un bilancio negativo del calcio. Nel testo vengono brevemente descritte le diverse terapie da attuare a seconda della composizione del calcolo. Nel caso della calcolosi ossalocalcica, lo studio dei pazienti per l'individuazione dei fattori di rischio litogeno rappresenta la necessità premessa per una adeguata terapia.

La terapia medica dell'urolitiasi è efficace per prevenire le recidive e quindi permette di ridurre i costi sociali connessi alla calcolosi ed al suo trattamento. Noi riteniamo che la terapia medica preventiva delle recidive sia necessaria in tutti i pazienti affetti da calcolosi renale.

Parole chiave: Calcolosi renale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) COE F.L., FAVUS M. J. - *Disorders of stone formation*. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders CO, 1986: 1403-42.
- 2) PAK C./ Y. C., BRITTON F. B., PETERSON R. et al. - *Ambulatory evaluation of nephrolithiasis*. *Am J Med* 1980; 69: 19-30.
- 3) CHURCHILL D. N. - *Medical treatment to prevent recurrent calcium urolithiasis*. *Mineral Electrolyte Metab* 1987; 13: 294-304.
- 4) PAK C. Y. C., SAKHAE K., CROWTHER C., BRINKLEY L. - *An objective evidence for the beneficial effect of a high fluid intake in the management of nephrolithiasis*. *Ann Intern Med* 1980; 93: 36-9.
- 5) ROBERTSON W. G., PEACOCK M. - *The cause of idiopathic calcium stone disease: hypercalciuria or hyperoxaluria*. *Nephron* 1980; 26: 105-10.
- 6) CURHAN G. C., WILLETT W. C., RIMM E. B., STAMPFER M. J. - *A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones*. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
- 7) BARSOTTI G., CUPISTI A., MEOLA M., LUPETTI S., CUPISTI M., POSELLA L. - *Effetti dell'acqua oligominerale "Rocchetta" sui fattori di rischio litogeno nella calcolosi ossalocalcica idiopatica*. *Med Clin Term*, In corso di stampa.
- 8) ROBERTSON W. G., PEACOCK M., HEYBURN P. J., MARSHALL D. H., CLARK P. B. - *Risck factors in calcium stone disease of the urinary tract*. *Br J Urol* 1978; 50: 449-54.

- 9) JARRAR K., GRAEF V., GUTTMANN W. - *The use of wheat bran to decrease calcium excretion and to treat calcium oxalate stone disease.* In Shwille et al., eds. *Urolithiasis and related clinical research.* NY London: Plenum Press, 1985: 441-3.
- 10) PAK C. Y. C., SMITH L. H., RESNICK M. I., WEINERTH J. L. - *Dietary management of idiopathic calcium urolithiasis.* *J Urol* 1985; 131: 850-2.
- 11) YENDT E. R., COHANIM M. - *Prevention of calcium stones with thiazides.* *Kidney Int* 1978; 13: 397-409.
- 12) LAU K., WOLF C., NUSSBAUM et al. - *Differing effects of acid versus neutral phosphate therapy of hypercalciuria.* *Kidney Int* 1979; 16: 736.
- 13) PAK C. Y. C., DELEA C. S., BARTTER F. C. - *Successful treatment of recurrent nephrolithiasis (calcium stones) with cellulose phosphate.* *N Engl J Med* 1975; 190: 175.
- 14) CUPISTI A., MORELLI E., LUPETTI S. et al. - *Fenquizone for the treatment of idiopathic hypercalciuria in patients with recurrent calcium stone disease.* *Curr Ther Res* 1985; 38: 293-7.
- 15) GOLDFARB S. - *Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis.* *Kidney Int* 1988; 34: 544-55.
- 16) COHANIM M., YENDT E. R. - *Reduction of urinary oxalate excretion during chronic thiazide therapy.* In: Smith L. H., Robertson W. G., Finlayson B, eds *Urolithiasis clinical and basis research.* New York: Plenum Press, 1981: 235.
- 17) COE F. L. - *Hypericosuric calcium oxalate nephrolithiasis.* *Kidney Int* 1978; 13: 418-26.

- 18) CUPISTI A., MORELLI E., LUPETTI S., MEOLA M., BARSOTTI G. - *Low urine citrate excretion as main risk factor for recurrent calcium oxalate nephrolithiasis in males.* Nephron 1992; 61: 73-6.
- 19) RUDMAN D., KUTNER M. H., REDD S. C., WATERS W. C., GERRON G. G., BLEIER J. - *Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis.* J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 1052-7.
- 20) NICAR M. J., PETERSON R., PAK C. Y. C. - *Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis.* J Urol 1984; 131: 430-3.
- 21) DENT C. E., FRIEDMAN M., GREEN H., WATSON L. C. A. - *Treatment of cystinuria.* Br Med J 1965; i: 403-8.
- 22) HALPERIN E. C., THIER S. O., ROSEMBERG L. E. - *The use of Dpenicillamine in cystinuria: efficacy and untoward reactions.* Yale J Biol Med 1981; 54: 439-46.
- 23) Griffith D. P. - *Scruvite stones.* Kidnt Int 19789; 32: 749-53.
- 24) ACKERMANN D., BAUMAN J. M., SIEGRIST P. - *Therapy with L-methionine: effects on urinary composition and on systemic acid-base behaviour.* Proc 1st Europ Symp on Urolithiasis, Bonn, 1989: 192-4.