



## Il Rene Policistico e l'A.I.R.P. onlus

## La calcolosi urinaria nel rene policistico

M. Lombardi

S.C. di Nefrologia &amp; Dialisi Ospedale S.M. Annunziata e Ospedale del Mugello, Azienda Sanitaria di Firenze



## Introduzione

*Il rene policistico*

Il rene policistico nella sua variante autosomica-dominante o Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (da cui ADPKD) è la forma ereditaria di nefropatia cistica più comune (1).

Questa malattia, come tutti sanno, è caratterizzata dallo sviluppo di cisti renali che comportano manifestazioni cliniche prevalentemente a carico di questi organi ma non solo. Come riportano Vincente Torres e colleghi, questa malattia può coinvolgere infatti altri organi con la formazione di cisti (fegato, vescichette seminali, pancreas, membrane aracnoidali, ecc.) ma anche con manifestazioni/anomalie differenti dalla formazione di cisti: aneurismi intracranici (di cui i più tipici quelli a carico del poligono di Willis), dolicoectasie arteriose, dilatazione della radice aortica e aneurismi aortici, prolapsi valvolari cardiaci, diverticolosi del grosso intestino ed ernie addominali (1). L'ADPKD è una malattia che si manifesta in ogni razza di ogni parte del mondo, con una prevalenza che è stimata a circa un individuo su 1000 se cercata mediante semplici evidenze cliniche (1) e ben maggiore (1:400) quando cercata ad esempio mediante riscontro autoptico (2). La maggior notorietà di questa patologia è dovuta alla sua possibile evoluzione verso l'insufficienza renale cronica (IRC), con possibile esito verso quello che viene definito *End Stage Renal Disease* (ESRD) che può approdare a quella forma di terapia sostitutiva chiamata "dialisi" ovvero quel trattamento sostitutivo della funzione renale persa. In realtà oggi sono a nostra disposizione tre diverse forme di terapia sostitutiva della funzione renale perduta: il trapianto renale (anche e soprattutto pre-emptive), l'emodialisi e la dialisi peritoneale. Nel mondo l'incidenza annuale di ESRD per ADPKD varia tra 4,0 e 8,7 individui per milione, con un rapporto meno

favorevole nel sesso maschile (M:F = 1,2:1,3) come riportato in Tabella I (1).

**TABELLA I** - INCIDENZA ANNUALE DI ESRD PER ADPKD TRA I DUE SESSI IN DIVERSE AREE GEOGRAFICHE (x MILIONE)

Area geografica	♂	♀
USA (1998-2001)	8,7	6,9
EU (1998-1999)	7,8	6,0
Japan (1999-2000)	5,6	4,0

La clinica della ADPKD è imperniata sulle manifestazioni "renali" e sullo sviluppo di IRC. La fanno da padrone la comparsa di ipertensione (che vede la sua patogenesi in una attivazione del sistema renina-angiotensina), l'aumento del volume dei reni per le stesse cisti e il dolore, presente in circa il 60% dei casi (3). Quest'ultimo è dovuto prevalentemente ad emorragie intracistiche, allo sviluppo di calcolosi (in circa il 20% dei casi (4, 5) e più raramente ad infezione delle cisti. La IRC, il cui sviluppo è altamente variabile, è strettamente correlata allo sviluppo delle cisti ed è generalmente spostata oltre la quarta decade d'età. È dovuta a una perdita progressiva della funzione renale, perdita che viene generalmente misurata ed espressa dalla riduzione del filtrato glomerulare (GFR). Se nel soggetto normale la riduzione di funzionalità renale comincia a manifestarsi a partire dall'età di circa 40 anni con una velocità che è stimata intorno a -0,75 ml/min/anno (6), nel paziente con ADPKD mediamente la progressione è compresa tra -4 e -6 ml/min per anno (7).

Per quanto attiene la genetica, la fisiopatologia, la diagnosi e la terapia di questa importante patologia si rimanda agli articoli già apparsi in questa rubrica di AIRP ed a quelli a venire poiché ciò esula dalla trattazione del presente contributo. Qui basti dire che più comunemente la diagnosi

di APDKD si basa sulla evidenza radiologica di una o più cisti, mono o bilaterali e piene di liquido in un adulto, con una storia familiare che riconduce alla malattia (8). L'ecografia è il mezzo diagnostico più usato e la prima diagnosi si basa spesso sul reperto di più cisti semplici, rotonde a margini netti e non marcati, libere da setti o calcificazioni (8). Nel 1994 Ravine et al (9) hanno stabilito dei criteri ecografici di diagnosi che sono tutt'ora correntemente usati (10) e che sono riassunti in Tabella II.

**TABELLA II** - CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO RAVINE et al (9-MOD.) PER LA DIAGNOSI ULTRASONOGRAFICA DI APDKD

Età (in anni)	Numero di cisti renali bilaterali	
	Presenza di familiarità	Assenza di familiarità
< 30	2	5
30-60	4	5
>60	8	8

## La calcolosi urinaria

La calcolosi urinaria è una malattia di ampia diffusione. Negli anni Novanta si stimava che nel nostro Paese prevalessse con una frequenza intorno a 17 soggetti su 1000 abitanti. La maggior frequenza era già appannaggio dei maschi e nell'età avanzata ma anche in chi consumava una dieta con eccedenza di proteine di origine animale (la carne) ed era sovrappeso (11). Dati più recenti mostrano un incremento sia della prevalenza che dell'incidenza nella maggior parte dei Paesi del globo (12, 13). Esemplificano assai bene Elaine Worcester e Fredric Coe in una recente review sul *New England Journal of Medicine* quando affermano che negli States all'età di 70 anni ben l'11% dei maschi e il 5,6% delle femmine ha sperimentato i sintomi della calcolosi urinaria (14). Ma un'altra caratteristica di questa patologia è la sua elevata recidività: si stima che dopo l'eliminazione di un primo calcolo il rischio medio di recidiva sia del 40% a 5 anni e del 75% a 20 anni (14) e che sino al 70% dei casi trattati mediante manovre urologiche (ESWL) vada incontro a recidiva se non successivamente trattato mediante terapia medica (15). Nell'80% circa dei casi si tratta di una calcolosi in fase calcica (ossalato e/o fosfato di calcio) mentre il rimanente 20% dei casi si divide tra calcolosi in fase uratica (15% ca.), infetta (3% ca.), cistinica ed altre più rare forme (2% ca.) (16). Se queste ultime sono rare ed hanno un chiaro andamento familiare, anche per le

altre forme più comuni di calcolosi è ormai chiaramente dimostrato un andamento familiare tant'è che nei consanguinei dei pazienti affetti da calcolosi la sua prevalenza è stimata 2-3 volte maggiore di quanto atteso nella popolazione generale (16). Anche la calcolosi può portare verso una IRC che può alla fine esitare verso una ESRD. Se nel secolo scorso si stimava che circa il 20% dei pazienti nefrolitiasici esitasse in IRC e circa il 4% in ESRD (17), la stima attuale vede il rischio di IRC inferiore al 5% e quello di ESRD inferiore all'1% (dati personali non pubblicati). L'incidenza e la prevalenza delle coliche renali non è attualmente stimabile nel nostro Paese se non con grande difetto. Stewart alla fine degli anni Ottanta stimava la prevalenza delle coliche intorno al 5% e l'incidenza annuale di coliche in circa 16 episodi su 10.000 abitanti (18). In realtà è convinzione ed esperienza di chi scrive che i numeri in questione siano assai maggiori anche nel nostro Paese. In uno studio epidemiologico retrospettivo condotto nei Dipartimenti di emergenza e urgenza (DEA) dell'Azienda Sanitaria di Firenze tra il 2002 e il 2004, gli accessi al DEA per colica renale aumentarono da 1937 a 2563, corrispondenti rispettivamente a una presenza media nei tre DEA della Azienda di 5,3 e 7,0 pazienti al giorno nei due periodi (19). La colica ureterale può essere seguita da una espulsione spontanea del calcolo ma può anche dare ostruzione renale totale con un danno che può arrivare ad essere permanente (16). Si ritiene genericamente che l'ostruzione ureterale possa comunque essere sopportata dal rene senza danni irreversibili sino a un massimo di 2-3 settimane (16). Ancora, si ritiene che la probabilità di espulsione spontanea si riduca con l'aumentare delle dimensioni del calcolo (16); sempre genericamente ma basandosi sulla pratica clinica si può affermare in accordo con Worcester e Coe che i calcoli con dimensioni di 10 o più mm di Ø "non passano" mentre lo fanno quelli con dimensioni di 5 o meno mm di Ø; per i calcoli le cui dimensioni sono comprese tra 5 e 10 mm di Ø, l'outcome è variabile! (14). Quei calcoli che "non passano" sono destinati a una procedura urologica, che nel caso appunto di un calcolo ureterale vede la litotrissia extracorporea come uno dei possibili trattamenti seguita dalla ureterosopia che è la più efficace nel rendere i *pazienti stone-free* anche se ha dalla sua qualche possibile (e temibile) complicanza in più (14, 20).

Anche nel caso della nefrolitiasi la trattazione di questo contributo non prevede la presa in considerazione di argomenti come la genetica, la fisico-chimica, la fisiopatologia, la diagnosi, la terapia e la prevenzione se non per la sua associazione con ADPKD. Comunque basti qui dare pochi cenni generali di questi aspetti



per poter meglio apprezzare quanto verrà scritto nei prossimi paragrafi di questo articolo sulla associazione di queste due patologie.

La nefrolitiasi presa da sola è una patologia “difficile”, per la necessità da parte di chi se ne occupa di aver delle conoscenze di fisica, chimica, biologia, fisiologia e medicina, per la multifattorialità che la determina (fattori genetici, ambientali, sociali, dietetici ecc.), per la multidisciplinarietà necessaria (e possibile) per la presa in carico dei pazienti che ne soffrono (urologo, nefrologo, internista, radiologo, endocrinologo, dietista, e ovviamente e non certo ultimo per importanza, il medico di medicina generale), per il fatto che la sua cura è sostanzialmente basata sulla prevenzione delle recidive che sono la caratteristica saliente (e purtroppo frequente) della malattia, per una tradizione che tarda a cambiare ovvero quella che vede l'urologo come il depositario dell'assistenza di tal tipo di paziente ma non sempre abile nel proporre il momento preventivo con orientamento medico: se i progressi urologici hanno praticamente azzerato la mortalità per calcolosi questi non hanno certo variato la recidività di questa patologia (14, 16).

In totale accordo con Joan Parks e Fredric Coe, mi sento di sottoscrivere che la terapia medica ed il conseguente follow-up medico possono essere viceversa il *life-motive* della riduzione delle recidive e delle pratiche urologiche per periodi di tempo assai lunghi, anche superiori a 20 anni (21).

## Introduzione alla problematica della litogenesi

Le urine sono uno splendido “strumento” per la eliminazione di scorie e prodotti di “scarto” del nostro metabolismo. Si pensi che, a parità di quantità, l'urina è capace di mantenere in soluzione una concentrazione di sali 10 volte superiore a quanto può fare l'acqua (22). Riassumere quello che si pensa essere il meccanismo di formazione dei calcoli, da cristalli, quindi aggregati e poi microcalcoli, è cosa che necessiterebbe di una trattazione a parte. Basti sapere che la litogenesi è principalmente (ma ovviamente non solo) dovuta alla soprassaturazione dei sali litogeni nelle urine, soprassaturazione che per semplificare al massimo dipende dai complessi rapporti tra cosiddetti *promotori* e *inibitori*, modulati dal *pH* e ovviamente dal *volume* urinario (Figg. 1, 2) (22, 23): la soprassaturazione urinaria è dovuta all'aumento del tasso dei *promotori* e/o dalla riduzione di quello degli *inibitori*, fermo restando che su tutto gioca un ruolo (anche intuitivamente) importante il *volume* e un ruolo



Fig. 1 - Sono elencati i cosiddetti attori della litogenesi ovvero i principali promotori ed inibitori urinari (24).

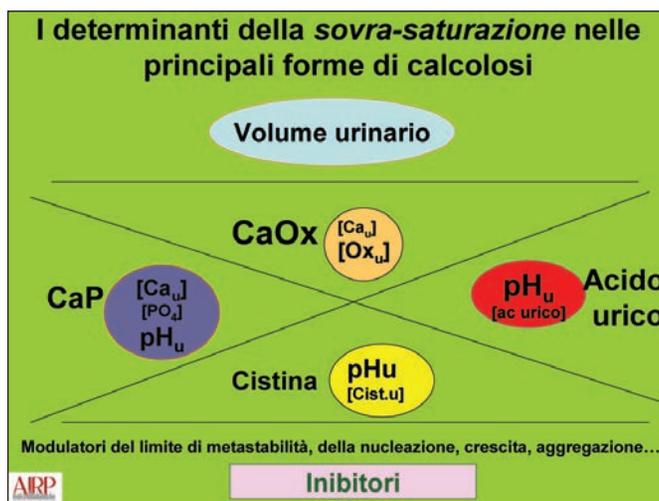


Fig. 2 - La soprassaturazione è il “primum movens” della formazione dei calcoli. Nei principali tipi di calcolosi (ossalocalcica (CaOx), fosfato calcica (CaP) – tra cui la infetta o di struvite – uratica e cistinica), la interazione tra la concentrazione in figura indicata con [...] dei promotori, il pH urinario, il tasso degli inibitori e il volume urinario, sono i determinanti della soprassaturazione (24).

altrettanto significativo è giocato dal *pH* urinario. È pertanto pacifico che per comprendere o quantomeno avvicinarsi alla conoscenza dei meccanismi litogenetici sia indispensabile ricercare, valutare e rivalutare nel cosiddetto follow-up lo stato di saturazione urinaria. Tale dato si può ottenere misurando la concentrazione urinaria dei singoli *promotori* e *inibitori*, il volume e il *pH*, e usando appositi programmi per il calcolo

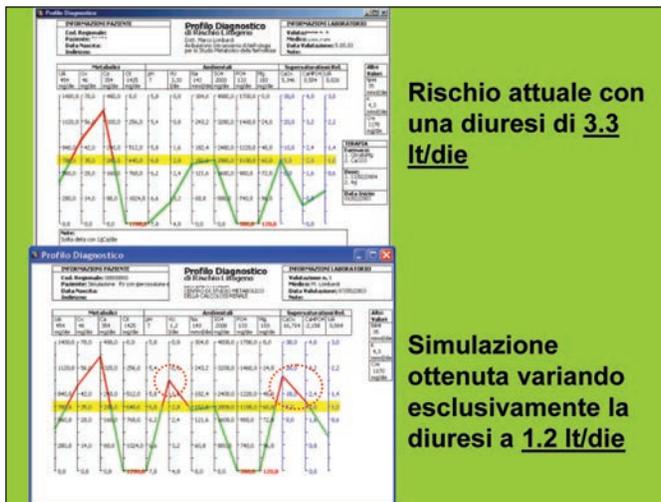


Fig. 3 - Profilo diagnostico del rischio litogeno del paziente ottenuto mediante il programma Lithorisk. Con tale programma si ottiene la messa in grafico dei fattori di rischio metabolico-ambientali e la determinazione delle relative soprassaturazioni (ultime tre colonne a destra). Come si può vedere nella parte superiore della Figura è rappresentato lo stato attuale del rischio litogeno. Nella parte inferiore viceversa il curante può produrre delle simulazioni atte a informare e motivare il paziente circa i possibili mutamenti siano essi peggiorativi (come in questa simulazione ove si mostra l'importanza di mantenere un volume urinario sostenuto) o migliorativi (26 mod.).

delle saturazioni urinarie (25). L'uso di tali programmi permette anche la stampa di un diagramma che illustra in modo semplice e intuitivo lo stato litogenico urinario del paziente e permette anche la costruzione di simulazioni atte a dimostrare al paziente stesso la necessità dei momenti terapeutici proposti, e il miglioramento o l'aggravamento possibile della propria situazione urinaria al cambiare delle variabili come dimostrato in Figura 3.

## Il rene policistico e la calcolosi urinaria

### *L'associazione delle due patologie: epidemiologia e fisiopatologia*

La frequenza della calcolosi urinaria nell'ADPKD varia tra l'8 e il 36% a seconda della metodica di indagine usata (ad esempio, *clinica* versus *TC*) piuttosto che dal tipo di organizzazione dello studio (ad esempio, retrospettivo, prospettico, ecc.) o per la numerosità del campione studiato (27-29). Certo è che la frequenza media di calcolosi nei pazienti policistici è nettamente superiore a quella della popolazione generale: 20 versus 5% (4,

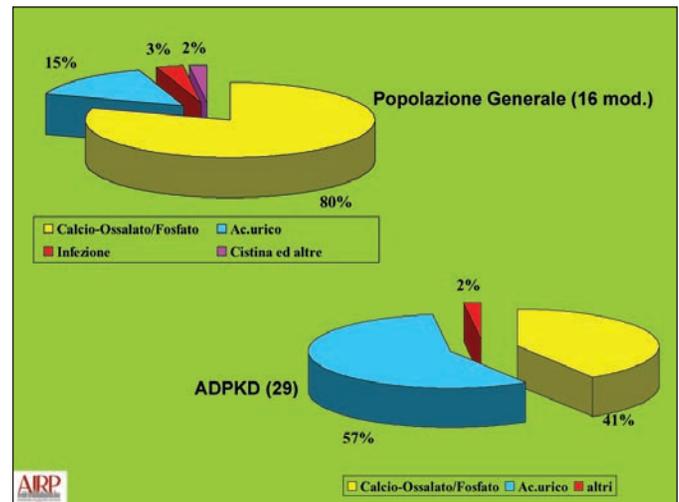


Fig. 4 - Diverso prevalere dei tipi di calcolosi nella popolazione generale e nei pazienti con ADPKD.

12, 13). L'altra sostanziale differenza epidemiologica tra *stone-formers* policistici e non-policistici risiede nella diversa prevalenza del tipo di calcolosi: mentre nella popolazione generale prevale la calcolosi ossalo-calcica nei pazienti affetti da ADPKD prevale la calcolosi uratica, come riportato in Figura 4.

Ovviamente a tale macroscopica differenza fa riscontro la differenza delle anomalie metaboliche che sottendono alla formazione dei calcoli urinari presenti nei pazienti policistici *stone-former*; alcune di tali anomalie sono presenti anche nei pazienti policistici che non formano calcoli urinari. Tali principali differenze e la loro frequenza sono riassunte in Tabella III.

Nei pazienti con ADPKD la prevalenza di iperossaluria è modesta e, rispetto agli *stone-formers* non policistici, quella di ipercalciuria è nettamente inferiore (11% vs 60%) (30) ma quella di ipocitraturia appare nettamente superiore (fino al 67% vs 20%) (4).

Fra gli *stone-formers* non policistici l'ipocitraturia può associarsi a difetti di acidificazione tubulare tipici dell'acidosi tubulare renale tipo 1. Le acidosi tubulari renali (ATR) sono un gruppo di condizioni patologiche caratterizzate da un quadro di acidosi iperclorémica (ovvero con anion gap non elevato) e dovute a una inadeguata secrezione tubulare di idrogenioni (e quindi a una ridotta capacità da parte del rene di eliminare il carico acido giornaliero da cui deriva l'acidosi metabolica). Quella che si associa più spesso a calcolosi renale è l'ATR tipo 1 o distale, caratterizzata da difettosa secrezione di idrogenioni nei dotti collettori e che nella sua forma "completa" si traduce in acidemia sistemica (pH ematico basso) e in un pH urinario sproporzionalmente elevato (> 5,5). Esiste tuttavia

**TABELLA III - PRINCIPALI ANOMALIE METABOLICHE PRESENTI NEI PAZIENTI STONE-FORMERS (SF) CON ADPKD, LORO FREQUENZA PER CONFRONTO CON GLI STONE-FORMER-NON-ADPKD**

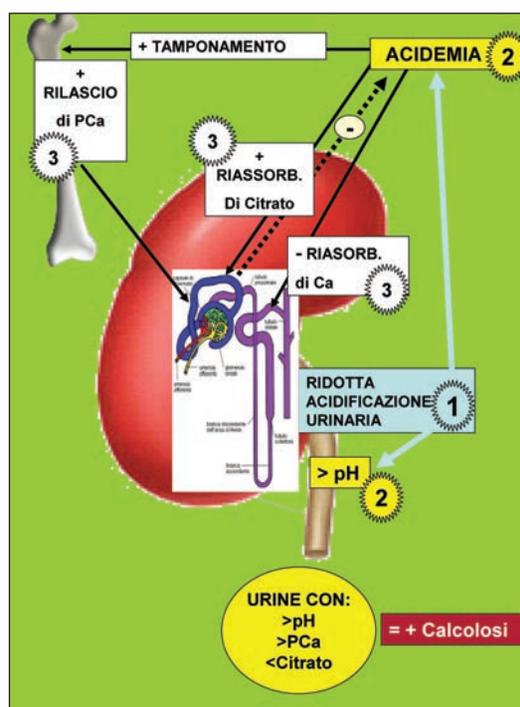
Anomalia metabolica	Paz SF <u>con</u> ADPKD	Paz SF <u>senza</u> ADPKD
Ipercalciuria	11%	>60%
Iperossaluria	Modesta	In relazione alla forma
Ipocitraturia	67%	20% #
Alterata acidificazione tubulare renale	Molto raramente	Meno raramente #
pH urine	Tendente all'acido	Meno acido #
Alterazione al Test al NH <sub>4</sub> Cl	Raramente	Meno raramente #
Soprassaturazione per il CaPO <sub>4</sub>	Rara	Meno rara #
Iperuricosuria	15%	38%
Iperuricemia	Raramente	Meno raramente
Alterazione dell'handing tubulare del PO <sub>4</sub>	Rare	Rare #
Alterata ammonio-genesi renale	Frequente	Nei casi con diatesi uratica
Ipo Magnesuria	Frequente	Frequente

# da porre in relazione ad una forma di *acidosi tubulare renale*

anche una forma “incompleta” di ATR tipo 1 in cui in condizioni basali la capacità di acidificazione distale è ancora sufficiente a mantenere i parametri acido/base sistemici nei limiti nonostante un pH urinario superiore a 5,5. In questi casi il difetto di acidificazione può essere smascherato da un test con carico acido (con cloruro d'ammonio) che non riesce ad abbassare ulteriormente il pH urinario (perché la capacità di acidificazione è già spinta al massimo in condizioni basali) determinando acidemia. Nei pazienti con ATR tipo 1 (Fig. 5) l'acidosi stimola il riassorbimento osseo di fosfato di calcio (nel tentativo di tamponarla) e induce il riassorbimento tubulare di citrato (cosa che invece, ad esempio, non avviene in altri tipi di ATR). L'associazione di urine alcaline, alta concentrazione urinaria di calcio e fosfato e bassa in citrato favorisce la precipitazione del fosfato di calcio e quindi rende l'ATR tipo 1 il tipo di acidosi tubulare più frequentemente associata a nefrolitiasi (in particolare da calcoli di fosfato di calcio).

Nei pazienti con ADPKD la frequenza di calcoli di fosfato di calcio (4, 31, 32) è bassa e i test di acidificazione distale usualmente normali. Viceversa, il pH urinario tende ad essere più basso e ciò è stato messo in rapporto a un possibile difetto di produzione di ammonio nei tubuli renali (fisiologicamente l'ammonio nelle urine serve per tamponare gli idrogenioni secreti e quindi per attenuare l'abbassamento del pH urinario che si opporrebbe all'ulteriore secrezione di ioni idrogeno) (34).

Sebbene gli stone-formers policistici mostrino una prevalenza più bassa di iperuricosuria rispetto agli stone-formers non policistici (15% vs 38%) e fra le



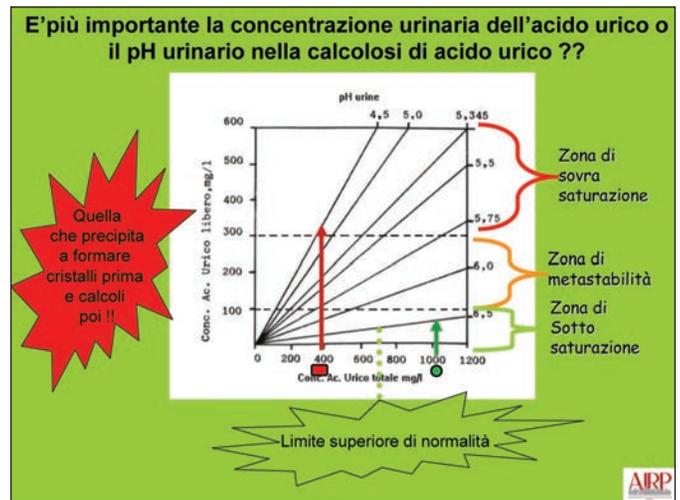
**Fig. 5 - Fisiopatogenesi della nefrolitiasi in una ATR distale (o tipo1). La ridotta capacità tubulare renale di acidificare le urine - primum movens - produce una acidosi metabolica che si ripercuote a livello osseo con tamponamento dell'acidemia e rilascio di fosfato di calcio, e sull'apparato tubulare aumentando il riassorbimento di citrato e riducendo quello del calcio. Ne derivano urine tendenzialmente alcaline con aumentate concentrazioni di calcio e di fosfato e con ridotta concentrazione di citrato.**

due popolazioni non siano presenti differenze nella frequenza di iperuricemia o di alterazioni della regolazione tubulare dell'acido urico, è la presenza di urine acide (che favoriscono la precipitazione dei cristalli di acido urico) in associazione all'ipocitraturia che determina la predominanza della calcolosi uratica in questi pazienti. Del resto il basso pH urinario gioca un ruolo fondamentale nella predominanza della calcolosi uratica anche in pazienti non policistici con diatesi uratica (ad esempio, quelli obesi o affetti da sindrome metabolica) (35).

Anche se quanto sopra riportato non è propriamente intuitivo ci si può aiutare a comprenderlo nello specifico utilizzando il nomogramma riportato in Figura 6 (36), ove si vede chiaramente che è proprio l'acidità crescente quella che caratterizza la zona di *soprassaturazione* per l'acido urico libero (quello libero sì, ma di precipitare a far calcoli) e le altre zone, di *metastabilità* e di *sottosaturazione*: sarà infatti il paziente con una minore concentrazione urinaria di acido urico ma pH urinario più acido (indicato con ) quello ad avere urine soprassature e non quello con una maggiore concentrazione urinaria di acido urico ma con urine meno acide (indicato con )!

Per concludere con le anomalie metaboliche, nei pazienti policistici con calcolosi è riportata anche una ridotta escrezione renale di magnesio e un più basso volume urinario rispetto alla popolazione di controllo (5).

Nella eziopatogenesi della calcolosi nei pazienti affetti da ADPKD, oltre alle sopra scritte anomalie metaboliche, vi sono anche anomalie cosiddette non-metaboliche. Tra queste spiccano quelle anatomiche dovute allo sviluppo delle cisti e che sono un po' un trade-union dei due tipi di anomalia. Infatti, diversi autori (32-34) affermano che l'anomala (nel senso di deficitaria) ammoniogenesi renale (e quindi il più basso pH urinario) sia secondario alla presenza di una anomalia anatomica. All'uopo Grampsas et al e Nishiura et al hanno dimostrato una stretta relazione tra numero e volume delle cisti e sviluppo di calcolosi nei pazienti ADPKD (5, 37). Maggior numero e maggior volume delle cisti oltre a produrre stasi urinaria e più difficili eliminazione, lavaggio e diluizione di cristalli ed aggregati (oltreché favorire le infezioni) produrrebbe una compressione, distorsione, deformazione e stiramento del sistema tubulare, con alterazione dell'architettura midollare renale, interferendo sulla capacità di trasferimento tubulare dell'ammonio nelle urine cui consegue una maggior acidità urinaria e una maggior prevalenza di calcoli da acido urico nei pazienti affetti da ADPKD (4, 5, 29).



**Fig. 6 - Nomogramma che pone in relazione la concentrazione urinaria totale di acido urico e il pH urinario per il calcolo della concentrazione urinaria dell'acido urico libero e per la determinazione dello stato di saturazione per lo stesso composto (da 36 mod).**

### *L'associazione delle due patologie: manifestazioni cliniche*

Prese separatamente, sia la malattia policistica sia la calcolosi urinaria hanno diversi sintomi clinici in comune: la colica con dolore al fianco e/o irradiato, nausea, vomito, disturbi minzionali, macroematuria, sino alla piressia pur in assenza di chiare note di infezione delle vie urinarie (UTI), sintomi - specie la colica - che tali pazienti temono, per coinvolgimento dalle normali funzioni socio-lavorative che ne conseguono. Nel paziente policistico la colica renale entra sempre in diagnostica differenziale (DD) con il sanguinamento intracistico, la rottura di cisti, e la colica renale per calcolosi. A onor del vero la DD impone anche la ricerca/esclusione di una cisti infetta e ancor più raramente di una eteroplasia renale (38). Nello studio di Levine e Grantham (28) in circa il 60% dei pazienti policistici osservati si manifestarono coliche mentre solo nel 30% si ebbe macroematuria. Gli autori riuscirono a dimostrare la presenza di calcificazioni alla TC in ben il 50% dei pazienti studiati senza poter discriminare sicuramente tra calcificazioni di cisti e calcoli renali alla TC diretta; viceversa la TC con mezzo di contrasto (MDC) ha una risoluzione più elevata. Gli autori riferiscono comunque che le coliche renali nei pazienti affetti da ADPKD sono in realtà assai più frequentemente dovute a calcolosi di quanto sia possibile dimostrare: infatti il passaggio di calcoli urinari con le urine non è la norma ed anzi

quando ciò accade più spesso i calcoli non vengono recuperati e questo è il verosimile motivo della sicura sottostima (28). Le infezioni urinarie (principalmente da germi gram-negativi come l'*Escherichia coli*) sono effettivamente più frequenti nei pazienti policistici, specie se di sesso femminile, che nei pazienti stone-formers non-policistici ma non vi è alcuna dimostrazione che tali UTI siano effettivamente secondarie alla calcolosi e anzi sembra che al massimo questa potrebbe esacerbarne la comparsa (28). Nella DD la TC diretta può rivestire un ruolo determinante, fermo restando che questa tecnica ha un suo costo biologico non indifferente come ha fatto recentemente notare la Dr.ssa De Mauri sul *GIN* (39): una TC addome con MDC eroga mediamente una dose di esposizione radiante pari a circa 400 radiografie del torace e all'esposizione media ricevuta delle popolazioni di Hiroshima e Nagasaki se poste a una distanza compresa tra 3 e 10 km dal punto di impatto della bomba H. Infine, se nel 20% circa dei pazienti stone-formers-ADPKD avviene l'eliminazione spontanea per via naturale del calcolo/i, nel 5% si deve ricorrere a qualche manovra urologica (28).

### *L'associazione delle due patologie: principi di terapia*

Il management della calcolosi urinaria nei pazienti policistici vede il suo incipit nelle seguenti parole (chi scrive pone evidenza sui principi di terapia MEDICA): «*sebbene i principi di terapia della calcolosi urinaria nei pazienti con ADPKD siano gli stessi dei pazienti stone-formers non-policistici, nei primi si raccomanda un più stretto monitoraggio e soprattutto un più precoce intervento, specialmente nel sottogruppo di pazienti in cui sia evidenziabile una riduzione della funzionalità renale o anche solo una riduzione della cosiddetta riserva funzionale renale*» (8). Ovviamente in un paziente policistico la dimostrazione o anche il sospetto che vi possa essere la complicità calcolotica deve far prevedere al clinico che lo ha in assistenza l'approfondimento metabolico per chiarire gli eventuali fattori di rischio presenti e quindi istituire più prontamente possibile la miglior terapia preventiva. Sono ovvi campanelli d'allarme, la colica o il dolore ricorrente al fianco, l'ematuria, i segni e sintomi della infezione urinaria o quelli dell'ostruzione. Se la terapia medica ha un ruolo essenzialmente preventivo delle recidive e della perdita di funzione renale, la cosiddetta terapia interventistica, essenzialmente uro-radiologica, ha un suo ruolo ben codificato e una ovvia preminenza nel risolvere l'ostruzione e tutto quanto ne può conseguire. Ovviamente ancor di più che nel

paziente stone-former non-policistico, la localizzazione del calcolo/i piuttosto che le sue dimensioni, influenzeranno l'approccio chirurgico a un paziente così particolare (8, 15). Pertanto l'esperienza attuale propone l'uso delle più moderne tecniche urologiche mini invasive come la ESWL, la nefrolitotomia percutanea (PCNL) e la ureterorenoscopia flessibile con laser-frammentazione (8). Ci sono evidenze contrastanti circa la sicurezza della ESWL nei pazienti con ADPKD e la letteratura a detta di chi scrive riporta casistiche non sufficienti. È paradigmatico lo studio di Cass, a cui fa da contraltare quello di Chandhoke et al, in cui la funzionalità renale in pazienti con rene solitario trattati nel primo studio con ESWL e nel secondo studio con PCNL mostrano un deterioramento renale medio nel lungo termine rispettivamente del 22 e 29% (40, 41). La ureterorenoscopia flessibile dovrebbe dimostrarsi, per la sua ancora minore invasività, la tecnica di preferenza ma ancora una volta mancano chiare dimostrazioni in letteratura (8).

A fronte di tutto quanto sopra, mi piace ribadire che i fattori che contribuiscono alla formazione dei calcoli urinari nel paziente policistico sono fattori prevalentemente metabolici. Pertanto d'accordo con Gambaro et al (29) e Mufti et al (8) un'appropriate valutazione metabolica dovrebbe produrre una diagnosi specifica che indirizzi alla terapia del sottostante disordine metabolico per portare a una prevenzione delle recidive e quindi alla fin fine al minor numero di manovre chirurgiche per cercare di preservare ogni possibile secondaria perdita di funzionalità renale.

Oggigiorno è oramai in via di completa accettazione il fatto che la calcolosi urinaria sia una patologia *sistemica*, associata e talvolta temporalmente precedente le altre componenti del quadro clinico sistemico di cui è parte integrante (42). Ci sono ampie dimostrazioni che la calcolosi urinaria possa esser foriera di nefropatia (CKD), oltreché di malattia ossea (cosiddetta MBD), e che incida con maggior frequenza nei pazienti che soffrono di ipertensione arteriosa, negli obesi, nei diabetici e nei pazienti affetti dalla cosiddetta Sindrome Metabolica (ovvero sovrappeso corporeo o obesità, diabete mellito tipo 2, iperdislipidemia, ipertensione arteriosa) (14, 35, 42-44). Cominciano altresì ad esservi anche evidenze sulla associazione tra calcolosi urinaria e aumentato rischio cardiovascolare: Domingos e Serra hanno dimostrato in uno studio su oltre 23.000 adulti che c'è un aumentato rischio di infarto miocardico e stroke negli stone-formers rispetto ai non-stone-formers (45). Poiché la ADPKD è patologia che comporta CKD, la quale è notoriamente di per sé un potente fattore di rischio di malattia cardiovascolare, è assai

verosimilmente mutuabile l'eventuale sommatoria nel rischio cardiovascolare per ogni ipotetico paziente affetto da ADPKD-CKD e calcolosi urinaria. Anche la ADPKD è di per sé fattore di rischio cardiovascolare tant'è che la sommatoria "perversa" ADPKD, CKD e CALCOLOSI RENALE impone al clinico nefrologo una attenzione e una ricerca, oserei dire, di default – in ogni paziente policistico – della malattia calcolotica così come di tutte le eventuali possibili associazioni che hanno un noto riverbero sul rischio cardiovascolare in questa coorte di pazienti.

Se è vero che la terapia medica della calcolosi urinaria nel paziente stone-former sia policistico o meno ha sostanzialmente le stesse fondamenta (1) non è difficile proporre uno schema di massima che vede ovviamente dei contemporanei vantaggi per la nefrolitiasi e per la malattia policistica.

Ancora una volta l'aforisma è quello di quanto un paziente dovrebbe bere: *quanto basta per urinare almeno 2 lt, ogni giorno, indipendentemente dalla stagione e dalla attività fisica*. A questo aforisma che è veramente paradigmatico per ogni paziente che soffre di calcolosi urinaria, se né dovrebbe aggiungere un altro, anche questo sempre più palese (42, 43, 46, 47), su come dovrebbe essere la dieta: normocalorica rispetto a un peso corporeo o BMI sostenibile, normo-proteica (0,9-1,0 g/kg/die) e ricca di proteine di origine vegetale (almeno i 2/3 dovrebbero avere questa origine), normo-sodica (5-6 g di sale al giorno, tutto compreso...), normo-calcica (1,0-1,2 g/die) e ovviamente con pochi zuccheri specie se raffinati. Questa è ovviamente una dieta *mediterranea*, la nostra! Con tali inderogabili prerogative sarà quindi la valutazione metabolica del paziente affetto da ADPKD e calcolosi urinaria a completare lo schema terapeutico "medico". Per un pH urinario acido, anche in assenza di ipocitraturia, saranno necessari dei supplementi di citrato di potassio (e eventualmente Mg se dovesse esservi anche questa carenza) sia in presenza di una calcolosi in fase calcica che uratica; un diuretico tiazidico in presenza di ipercalciuria (specie se questa è presente anche sulle urine a digiuno oltre che nelle 24 ore) e in presenza di una calcolosi in fase calcica o mista (con acido urico); allopurinolo (o febuxostat se vi è intolleranza al primo) in presenza di una iperuricemia e/o di un basso pH urinario e di una calcolosi di acido urico; infine la commistione di questi presidi soprascritti nelle forme composite, oltre naturalmente a far propri gli aforismi dietetici e idropico-terapeutici che per la loro importanza, per questo tipo di paziente, sono ovviamente inderogabili e irrinunciabili.

## Ringraziamenti

*Si ringraziano i colleghi Stefano Michelassi e Francesco Scolari per i preziosi consigli in fase di revisione del manoscritto.*

## Legenda degli acronimi o delle abbreviazioni:

ADPKD = autosomal dominant polycystic kidney disease  
 CKD = chronic kidney disease o malattia renale cronica  
 DD = diagnosi differenziale  
 DEA = dipartimento di emergenza e urgenza  
 ESRD = end stage renal disease  
 ESWL = extracorporeal shock wave lithotripsy  
 GFR = glomerular filtration rate o filtrato glomerulare  
 IRC = insufficienza renale cronica  
 MBD = mineral bone disorder o malattia ossea dismetabolica  
 MDC = mezzo di contrasto  
 MMG = medico di medicina generale  
 PCNL = nefrolitotomia percutanea  
 TC = tomografia computerizzata  
 UTI = urinary tract infection o infezione delle vie urinarie

### Indirizzo degli Autori:

Lombardi Marco, MD  
 Ospedale SM Annunziata  
 Via dell'Antella, 54  
 Bagno a Ripoli  
 50011 Firenze  
 lombardim@tin.it

## Bibliografia

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-301.
2. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, et al. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted Country, Minnesota. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630-9.
3. Baiwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1561-9.
4. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stones disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-9.



5. Grampass SA, Chandhoke PS, Fan J, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 53-7.
6. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861-8.
7. Klahr S, Breyer J, Beck G, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of the polycystic kidney disease modification of diet in renal disease study group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2037-47.
8. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 2010; 24: 1-5.
9. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1994; 343: 824-7.
10. Jehangir B, Kirmani O, Dar S. Autosomal dominant polycystic kidney disease and nephrolithiasis in a Horseshoe Kidney. A case report. *JK-Practitioner* 2006; 13(2): 98-9.
11. Serio A, Fraioli A. Epidemiology of Nephrolithiasis. *Nephron* 1999, 81 (S1): 26-30.
12. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clin Cases Mineral Bone Metab* 2008; 5(2): 101-6.
13. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and Associated risk factors. *Reviews in Urology* 2010; 12 (2/3): e86-e96.
14. Worcester EM, Coe FL. Calcium Kidney Stones. *N Engl J Med* 2010; 363: 954-63.
15. Fine Jk, Pak CYC, Preminger GM. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock-wave lithotripsy. *J Urol* 1995; 153: 27-33.
16. Marangella M. I compiti del nefrologo nella nefrolitiasi. *Giorn It Nefrol* 2005; 22(1): 16-27.
17. Marangella M, Cosseddu D, Vitale C, Linari F. *Giorn It Nefrol* 1993; 10S-3: 81-8.
18. Stewart C. Nephrolithiasis. *Emerg Med Clin North Am* 1988; 6: 617-30.
19. Meliani E, Lombardi M, Vannini R, 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.
20. Wignall GR, Canales BK, Denstedt JD, Monga M. Minimally invasive approaches to upper urinary tract urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2008;35:441-54.
21. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int* 2009; 103(9): 1238-46.
22. Tiselius HG. Solution chemistry of supersaturation. In *Kidney Stones. Medical and surgical management*. Edited by Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM. Lipincott-Raven publishers, Philadelphia 1996; Chapter 2: 33-64.
23. Hess B, Jan Kok D. Nucleation, growth, and aggregation of stone-forming crystals. In *Kidney Stones. Medical and surgical management*. Edited by Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM. Lipincott-Raven publishers, Philadelphia 1996; Chapter 1: 3-32.
24. Lombardi M. Comunicazione personale. *Rene Policistico e calcolosi urinaria. Road Show 'Il rene policistico e le sue manifestazioni'*. 3° Corso di aggiornamento per MMG e nefrologi e tavola rotonda con i pazienti. 27 novembre 2010 Aula magna presidenza facoltà di medicina e chirurgia, AOC, Firenze.
25. Parisi R, Bagnis C, Petrarulo M, et al. LithoRisk-2 programma semplificato per il calcolo della saturazione urinaria. In *La nefrolitiasi nel terzo Millennio: una patologia di pertinenza multidisciplinare*. A cura di Lombardi M, Marangella M e Simeoni PG. Wichtig Ed. Milano 2008: 69-72.
26. Gambaro G, Lombardi M, Marangella M, Trinchieri A. 2011. Secondo Websymposia 2011. Calcolosi renale oggi: qual è il territorio del nefrologo? Martedì 24 maggio ore 14-16. [http://www.sin-italy.org/Websymposia-FAD/ultimo\\_numero.asp](http://www.sin-italy.org/Websymposia-FAD/ultimo_numero.asp)
27. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, et al. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 3-18.
28. Levine E, Grantham JJ. Calcified renal stones and cyst calcification in autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and CT study in 84 patients. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 77-81.
29. Gambaro G, Fabris A, Puliatta D, Lupo A. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urol Res* 2006; 34: 102-7.
30. Coe FL. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010; 363: 954-63.
31. Coe FL, Parks JH. Stone disease in hereditary distal renal tubular acidosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 60-1.
32. Grampas SA, Chandhoke PS, Fan J, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 53-7.
33. Kaehny WD, Tangel DJ, Johnson AM, et al. Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. *Am J Med* 1990; 89: 49-52.
34. Torres VE, Keith DS, Offord KP, et al. Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45: 1745-53.
35. Tasca A. Metabolic syndrome and bariatric surgery in stone disease etiology. *Current Opinion in Urology* 2011; 21:129-33.
36. Minetti L, Colussi G, Surian M. Nefrolitiasi da acido urico. In: *Nefrolitiasi. Fisiopatologia e clinica*. Acta medica Ed. &

- Cong. Roma 1985; capV: 86.
37. Nishiura JL, Neves RFCA, Eloi SMR, et al. Evaluation of Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 838-44.
  38. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease – more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:403-13.
  39. De Mauri A. Rischio radiologico nei pazienti in dialisi. *G Ital Nefrol* 2011; 28(3); 252.
  40. Cass AS. Renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy to a solitary kidney. *J Endourol* 1994; 8: 15-9.
  41. Chandhoke PS, Albala DM, Clayman RV. Long-term comparison of renal function in patients with solitary kidneys and/or moderate renal insufficiency undergoing ESWL or percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 1991; 145: 323A.
  42. Cupisti A. Update on nephrolithiasis. *J Nephrol* 2011; 24(Suppl 18); S25-9.
  43. Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, et al., per il Gruppo Multidisciplinare per la Calcolosi Renale. Percorso diagnostico-trapeutico per il paziente con calcolosi urinaria, *G Ital Nefrol* 2010; 27: 282-9.
  44. 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: 900-6.
  45. Domingo F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:864-8.
  46. 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.
  47. 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. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 565-70.
-