

Studio metabolico e terapia medica della calcolosi renale: retaggio del passato o scelta opportuna per il futuro?

R. Caudarella

*Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università di Bologna, Bologna*

Negli ultimi venti anni si è osservato un profondo cambiamento nell'approccio medico alla litiasi renale. Infatti, l'impiego di sofisticate tecniche urologiche (ESWL, percutanea, endourologia) ha modificato le scelte terapeutiche della maggior parte dei medici di base e degli specialisti, i quali hanno visto nella soluzione rapida dell'episodio litiasico un mezzo più efficace per la cura della calcolosi renale. La veloce risoluzione della sintomatologia ha indotto, erroneamente, a ritenere superato il ruolo della terapia medica e dello studio dei fattori di rischio litogeno, indispensabili, tuttavia, per il corretto inquadramento eziopatogenetico e, soprattutto, per la prevenzione delle recidive. Anche il progressivo disinteresse dell'industria farmaceutica per i farmaci, utilizzati nella calcolosi renale, ha portato a una riduzione dei contributi alla ricerca in questo settore.

In Europa e Nord America la prevalenza della litiasi renale è vicina al 10% e l'incidenza di questa malattia, nei paesi industrializzati, è di circa 2000 casi all'anno per milione di po-

polazione. La probabilità di recidiva, a 10 anni dal primo episodio litiasico, è del 50-60%, se il paziente non viene trattato con una profilassi medica adeguata. Inoltre, diversi autori hanno dimostrato che i pazienti definiti guariti (stone free) dopo litotrissia extracorporea (cioè quando i frammenti residui dei calcoli non superano i 2 mm di dimensione) presentano una probabilità di recidiva che oscilla dal 23.4% al 70% dei casi; questi pazienti dovranno, probabilmente, essere sottoposti a successive sedute di ESWL, tecnica sicuramente non invasiva, ma non priva di effetti collaterali. Il 20% di tutti i pazienti con calcolosi renale recidivante, infatti, può sviluppare, se non trattata adeguatamente, un'insufficienza renale cronica e la nefrolitiasi risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie extrarenali come la riduzione della massa ossea. Appare quindi evidente che lo studio delle alterazioni metaboliche sottostanti la malattia litiasica è indispensabile per tutti i pazienti, perché fornisce importanti elementi patogenetici e, quindi, indicazioni per una terapia medica più accurata. La terapia

medica può essere in grado di correggere le alterazioni metaboliche, di ridurre il numero delle recidive litiasiche e delle coliche renali, di prevenire le manifestazioni extrarenali della patologia e il ricorso alla terapia chirurgica in senso lato (1). Numerosi studi hanno dimostrato una significativa riduzione degli episodi di recidiva nei soggetti calcolotici, sottoposti a terapia medica e/o a modificazioni delle abitudini alimentari. Una revisione sistematica dei dati disponibili in letteratura, pubblicata nel 2001 dall'*Advisory Board of European Urolithiasis Research* (2), ha identificato nell'uso dei sali alcalini di citrato e dei tiazidici le misure profilattiche più opportune per prevenire le recidive della calcolosi calcica, unitamente a misure di carattere dietetico e a un adeguato apporto di acqua. Queste raccomandazioni sono state di fondamentale importanza, in quanto gli studi di intervento, condotti sulla calcolosi renale, presentavano notevoli differenze di qualità esecutiva e i risultati prodotti non garantivano stringenti evidenze scientifiche. Comunque esistono prove che la terapia selettiva delle singo-

le alterazioni metaboliche sia un metodo più efficace di prevenzione delle recidive litiasiche, rispetto a una terapia non selettiva.

Lo studio metabolico viene, perciò, a rivestire un'importanza fondamentale. Esso deve essere volto ad indagare la concentrazione plasmatica e l'escrezione urinaria dei fattori litogeni, nonché la concentrazione degli inibitori e dei promotori della cristallizzazione. Anche il calcolo del prodotto di attività ionica per l'ossalato e per il fosfato di calcio e la misurazione del volume urinario devono essere accuratamente valutati. Lo studio metabolico del paziente litiasico non deve essere, però, identico per tutti i soggetti, ma specificamente modulato in funzione del tipo di calcolo e della probabilità di recidiva che quel tipo di calcolosi presenta. Infatti, l'incidenza di recidive della calcolosi cistinica è, ad esempio, più elevata di quella della calcolosi ossalocalcica. La scelta delle indagini più appropriate sarà quindi notevolmente facilitata dall'analisi del calcolo, eventualmente eliminato dal paziente, che potrà essere effettuata con diverse tecniche (microscopia a luce polarizzata, spettrografia a raggi infrarossi, cristallografia a raggi X, esame chimico).

Un altro punto su cui non vi è accordo in letteratura è se si debbano studiare tutti i pazienti o solo quelli con litiasi recidivante. Parks and Coe (4) sottolineano che il "dogma" che un singolo episodio calcolotico richieda una minore o addirittura nessuna valutazione è potenzialmente sbagliato; infatti non si osservano differenze nella incidenza di alterazioni metaboliche né della familiarità tra pazienti con un singolo episodio litiasico o con una litiasi recidivante; gli autori concludono, pertanto, che uno studio metabolico e un trattamento precoce rappresenta una migliore strategia rispetto all'attesa di un nuovo episodio litiasico. La calcolosi calcica idiopatica (o primitiva) rappresenta la forma più comune di calcolosi con una incidenza superiore al 70%. Lo studio metabolico consente di evidenziare, in oltre il 90% dei pazienti con calcolosi calcica cosiddetta "idiopatica",

una alterazione metabolica rappresentata sia da un aumento della escrezione di un soluto litogeno, sia da una riduzione degli inibitori, sia, infine, da un aumento dei promotori dei processi di cristallizzazione. Queste alterazioni spesso sono corrette dalla terapia che porta ad una significativa riduzione sia della formazione di nuovi calcoli sia all'aumento del numero di pazienti che rimangono "stone-free" dopo trattamenti chirurgici di tipo diverso. Lo studio metabolico consente di definire gli aspetti fisico-chimici della composizione delle urine e, a tutt'oggi, gli approcci terapeutici per prevenire la formazione dei calcoli si basano sulla correzione delle sole alterazioni fisico-chimiche. Viceversa non è ancora possibile intervenire a livello degli inibitori macromolecolari e/o sui meccanismi di risposta delle cellule epiteliali evocati dalla presenza nei tubuli dei cristalli di ossalato di calcio o acido urico (4).

La valutazione dei costi dei differenti trattamenti (urologico e/o medico) riveste un ruolo fondamentale nella scelta dell'approccio diagnostico e terapeutico all'urolitiasi e il trattamento prescelto dovrà rispondere a criteri di rigore scientifico (evidence based medicine), ma anche economici (cost-effectiveness).

Come si può osservare nella Tabella I, i costi per il trattamento dei calcoli renali e ureterali sono molto variabili da stato a stato; questo può dipendere

dalla notevole diversità dei sistemi sanitari nazionali e dalla diversa percentuale di ricoveri ospedalieri per questi trattamenti.

In Italia la valutazione è resa ancora più difficile dalla presenza di differenze di costi non solo a seconda della regione, ma anche della dimensione dell'Ospedale. Il SSN prevede specifici costi in base al tempo di ricovero nell'unità operativa urologica e in base alle regioni di provenienza (DRG n. 323 - Calcolosi urinaria con litotrixxia ad ultrasuoni). Per i pazienti provenienti dalla Regione Emilia Romagna, per esempio, il costo per un solo giorno di degenza o Day Hospital è pari 1617,54 euro e per più di un giorno di degenza è pari a 2021,93 euro, mentre per i pazienti provenienti da fuori regione i costi sono rispettivamente 2218,69 euro e 2773,37 euro. Questi ultimi dati sono più indicativi della reale spesa a carico del SSN perché includono nel DRG i costi sia dell'intervento sia della degenza del paziente presso la struttura ospedaliera.

Numerosi autori hanno cercato di valutare i costi dello screening metabolico e del trattamento medico ottenendo valori diversi che oscillano dagli 8200 \$ in USA ai 1400 \$ in Canada (costo totale per 5 anni) come si può osservare nella Tabella II. Il costo per il trattamento indicato per l'Italia da Chadhoke, è leggermente inferiore a quanto calcolato in un nostro lavoro

Tabella I - COSTI* PER IL TRATTAMENTO DI UN CALCOLO RENALE /URETERALE (modificato da Chadhoke PS. *J Urol* 2002) (5)

Nazione	Tomografia computerizzata	ESWL	Litotrixxia: laser ad olmio
Australia	164	900	205
Canada	150	750	750
Germania	50	360	160
Italia	132	1,685	1,685
Giappone	140	2,490	1,527
Svezia	170	1,100	1,100
Svizzera	350	670	1,900
Turchia	125	373	491
Regno Unito	319	2,740	926
USA	686	9,924	8,108

* in dollari

del 2001 (6), nel quale il costo annuo per lo studio metabolico e per la terapia farmacologica era rispettivamente di 420 e di 218 \$.

In tutti i casi, gli autori hanno dimostrato che l'esecuzione dello studio metabolico e della metafilassi consente un risparmio economico reale rispetto alla spesa per l'effettuazione di ESWL, PCN o altre tecniche endourologiche di rimozione dei calcoli. Park and Coe (3), infine, hanno valutato analiticamente il costo dello studio metabolico in 1092 pazienti con nefrolitiasi recidivante e hanno ottenuto un risparmio di circa 2000 \$ per paziente per anno. Il risparmio è ancora maggiore se consideriamo che dopo 5 anni di terapia quasi il 70% dei pazienti non presenta episodi di recidiva.

La nefrolitiasi è una malattia caratterizzata dalla formazione recidivante di calcoli: un efficace trattamento medico può prevenire l'ulteriore formazione di calcoli mentre l'eliminazione di calcoli preesistenti con ESWL o altre tecniche urologiche è improbabile che possa interferire sulla formazione di nuovi calcoli. È indubbio, tuttavia, che sia l'ESWL sia le altre tecniche urologiche di asportazione dei calcoli presentino una minor invasività rispetto alla terapia chirurgica convenzionale. Peraltro la loro diffusa applicazione, talora senza una semplice valutazione del tipo di nefrolitiasi (radiotrasparente o radio-opaca) ha por-

tato ad alcuni inconvenienti: ad esempio, nei pazienti con calcolosi radiotrasparente non è stato effettuato, anche in assenza di complicanze quali uretero-idronefrosi, un tentativo di terapia medica con sali alcalini, in associazione a farmaci specifici a seconda del tipo di calcolosi (uratica o cistinica). Inoltre, è da sottolineare come non sia stato più praticato sistematicamente lo studio della composizione dei calcoli; nella nostra casistica degli ultimi 5 anni, circa il 20% dei pazienti sottoposti a litotrissia non conosce la composizione del calcolo.

Anche se attualmente non esiste nel nostro Policlinico un Centro di gestione integrata tra studiosi del metabolismo minerale (non importa se specialisti di nefrologia, medicina interna o malattie endocrino-metaboliche) e urologi, nel periodo compreso tra gli anni 1980-1990, avevamo stabilito una proficua collaborazione con gli urologi creando un ambulatorio comune e un Centro Universitario di Ricerca. Nella nostra esperienza, quando il paziente necessita di un intervento di litotrissia, indipendentemente dalla motivazione (ostruzione, presenza di idroureteronefrosi, decisione del paziente ecc.) deve essere affidato al collega urologo che deciderà quale sia il tipo di intervento più idoneo. È, quindi, auspicabile a mio parere, cercare di ristabilire una stretta collaborazione tra l'esperto di metabolismo minerale e l'urologo per

definire il percorso terapeutico più indicato per il paziente, ricercando quali sono i fattori determinanti la patologia litiasica; sarà così possibile impostare una terapia medica mirata a correggere queste alterazioni, associando a questa il trattamento urologico più idoneo (ESWL ecc.) per l'eliminazione dei calcoli già presenti.

TABELLA II - COSTI* PER IL TRATTAMENTO MEDICO (modificato da Chadhoke PS. *J Urol* 2002)

Nazione	Studio metabolico e visita	Indagini radiologiche	Terapia/anno	Costo totale/5 Anni
Australia	126	30	341	2,801
Canada	50	20	190	1,400
Germania	44	10	432	2,519
Italia	73	17	534	3,398
Giappone	165	23	250	2,390
Svezia	306	73	277	4,116
Svizzera	172	70	117	2,067
Turchia	97	11	150	1,472
Regno Unito	223	21	29	2,244
USA	770	138	508	8,200

* in dollari

BIBLIOGRAFIA

1. Consensus Conference. Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA* 1988; 260: 978-9.
2. Consensus Meeting and Workshop for the Advisory Board of European Urolithiasis Research. Mannheim, 1999.
3. Coe FL and Parks JH. *J Bone Min Res* 1997; 12: 522-33.
4. Parks JH and Coe FL. *Kidney Intern* 1994; 45: 1722-30.
5. Chadhoke PS. *J Urol* 2002; 168: 937-40.
6. Caudarella et al. In: "3° Simposio Chiancianese sulla calcolosi. Ed. Bios, Cosenza 2001; 97-101.