Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi renale: update 2020

In Depth Review

Adamasco Cupisti[1], Alberto. Trinchieri[2], Marco Lombardi[3], Simone Agostini[4], Teresa Arcidiacono[5], Paolo Beltrami[6], Elisa Berri[7], Luigi Bevilacqua[8], Salvatore Campo[9], Rossella Cannavò[10], Emanuele Croppi[11], Giuseppe Casarrubea[12], Cosimo Caviglioli[13], Alfonso Crisci[14], Alessandro D'Addessi[15], Marco De Sio[16], Annalaura Fantuzzi[17], Maria Fusaro[18], Giovanni Gambaro[19], Marco Garofalo[20], Salvatore Micali[21], Martino Marangella[22], Michele Petrarulo[23], Gaetano Piccinocchi[24], Alberto Sessa[25], Andrea Tasca[26], Giuseppe Vezzoli[27], Corrado Vitale[28], Filiberto Zattoni[29] a nome del Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
2 Scuola di Specializzazione in Urologia, Università di Milano, Milano
3 UOC Nefrologia e Dialisi, Firenze-2, Ospedale SM Annunziata e del Mugello ASL Toscana Centro, Firenze
4 SOD Radiodiagnostica Emergenza e Urgenza, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
5 Unità di Nefrologia e Dialisi, IRCCS, Ospedale San Raffaele e Università Vita Salute San Raffaele, Milano
6 Clinica Urologica, Università di Padova, c/o Ospedale Civile, Padova
7 Dietista Renale AUSL Modena
8 Cattedra di Urologia, Università di Modena e Reggio Emilia
9 Responsabile Area Urologica della Società Italiana Medicina Generale.
10 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale SM Annunziata – Firenze-2, ASL Toscana Centro, Firenze
11 Medico di Medicina Generale ASL 10, Firenze, Specialista in Nefrologia e Professore A.C. Università di Firenze
12 UOC Radiologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera di Padova
13 SOD Medicina e Chirurgia d'Urgenza e Accettazione, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
14 Clinica Urologica, Università degli Studi di Firenze
15 Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
16 UO e Cattedra di Urologia Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"
17 Referente ambulatorio di Dietetica delle Malattie Renali Ospedale di Sassuolo spa
18 Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa e Dipartimento di Medicina Università di Padova
19 Nefrologia, Università di Verona
20 Policlinico S. Orsola, Clinica Urologica, Università di Bologna
21 Cattedra di Urologia, Università di Modena e Reggio Emilia
22 Fondazione Scientifica Mauriziana ONLUS, Torino
23 *Laboratorio Analisi*-Chimico Cliniche e Microbiologia, A.O. Ordine Mauriziano di Torino
24 Società Italiana di Medicina Generale
25 Presidente Regionale SIMG Lombardia
26 Università Internazionale per la Pace, Roma
27 Unità di Nefrologia e Dialisi, IRCCS, Ospedale San Raffaele e Università Vita Salute San Raffaele, Milano
28 S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano di Torino
29 Clinica Urologica, Università di Padova, c/o Ospedale Civile, Padova

Corrispondenza a:
Dr. Marco Lombardi
UOC Nefrologia e Dialisi, Firenze-2,
Ospedale SM Annunziata e del Mugello ASL Toscana Centro
Firenze
email: lombardim969@gmail.com

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

ABSTRACT
La storia naturale della calcolosi urinaria è quella di una patologia che tende a recidivare e che può associarsi ad aumentato rischio di malattia renale cronica, ossea e cardiovascolare. Per questo una ampia valutazione clinico-metabolica del paziente è di grande importanza sin dalla prima presentazione della calcolosi, allo scopo di impostare un appropriato trattamento preventivo. Il percorso diagnostico-terapeutico che viene proposto si compone di una accurata valutazione al fine di evidenziare malattie sistemiche e/o i principali fattori di rischio per la calcolosi, la malattia cronica renale, cardiovascolare e ossea; l'esecuzione di uno studio metabolico articolato su più livelli secondo la gravità della malattia e la presenza o meno di fattori di rischio; l'esecuzione di indagini strumentali appropriate; la terapia medica della calcolosi renale.
Le informazioni così raccolte consentono di impostare un trattamento preventivo consistente in norme di carattere generale e, se necessario, di interventi farmacologici o nutrizionali specifici.
Il documento è stato realizzato dal Gruppo Italiano Multidisciplinare di Studio per la Calcolosi Renale, ed è indirizzato a tutte le figure professionali impegnate nella gestione del paziente affetto da nefrolitiasi a partire dal medico di pronto soccorso fino al medico di medicina generale, passando dall'urologo, nefrologo, radiologo e dal dietista.
Il "Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria", è stato pubblicato sul Giornale Italiano di Nefrologia nel 2010: a distanza di 10 anni esatti, viene riproposto, emendato e aggiornato in questo articolo, che vuole essere un aiuto di semplice, rapida e agile lettura ed applicazione, indirizzato alla buona pratica clinica nel paziente con calcolosi renale.

PAROLE CHIAVE: calcoli renali, urolitiasi, nutrizione, diagnosi, prevenzione

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Introduzione

La calcolosi urinaria, da sempre ritenuta patologia di esclusiva pertinenza chirurgica, deve più propriamente essere considerata una malattia sistemica e di interesse multidisciplinare. Infatti, il miglioramento delle tecniche di laboratorio, strumentali e delle conoscenze epidemiologiche ha consentito di ampliare le conoscenze sulla fisiopatologia della nefrolitiasi, mettendo in evidenza una serie di "alterazioni" biochimiche, la cui correzione, quando possibile, può influenzare favorevolmente il decorso della malattia litiasica e delle sue complicanze. Si sono così andate delineando le caratteristiche di un approccio medico alla malattia che affianchi ed integri quello chirurgico. Purtroppo, nonostante l'esistenza di linee guida sull'argomento [1-3], il paziente affetto da nefrolitiasi trova ancora oggi difficoltà nell'individuare le figure professionali di cui avvalersi per una diagnostica metabolica più ampia.

Il Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale ha fatto propria l'esigenza di tracciare un percorso diagnostico-terapeutico comune da utilizzare per il paziente con calcolosi urinaria, da destinare alle figure professionali più coinvolte, quali il medico di medicina generale, l'urologo, il nefrologo, l'internista e il dietista. Nel 2010, il "Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria", è stato pubblicato sul Giornale Italiano di Nefrologia [4], su Urologia [5], e su Aggiornamento medico [6]: a distanza di 10 anni esatti, viene riproposto, emendato e aggiornato in questo articolo, che vuole essere un aiuto di semplice, rapida e agile lettura ed applicazione, indirizzato alla buona pratica clinica nel paziente con le più comuni tipologie di calcolosi renale.

La calcolosi urinaria ha una prevalenza nella popolazione adulta che varia fra l'1% ed il 10% in Italia e nei paesi industrializzati, e la sua naturale tendenza alle recidive amplifica i costi individuali e sociali derivanti dalla sua diagnosi, terapia e complicanze [7,8]. La calcolosi renale non va comunque intesa come malattia esclusiva delle vie urinarie, ma comporta anche rischio di malattia renale cronica (CKD, *Chronic Kidney Disease*), fino alla insufficienza renale, per le complicanze o le patologie di base che inducono la nefrolitiasi. Inoltre, la calcolosi calcica si associa anche ad un elevato rischio di malattia metabolica ossea (MBD, *Metabolic Bone Disease*), e cardiovascolare (CVD, *Cardiovascular Disease*) [9,10].

Per tutti questi motivi, ogni paziente affetto da nefrolitiasi dovrebbe essere sottoposto, sin dal primo riscontro, ad una valutazione morfo-funzionale renale e clinico-metabolica su più livelli, per un corretto inquadramento e per impostare una terapia che avrà lo scopo non solo di ridurre il rischio di recidive e complicanze [11] ma anche il rischio di malattia renale cronica, ossea o cardiovascolare.

La classificazione della calcolosi urinaria proposta si basa sulla composizione dei calcoli (Tabella I), le cui differenti nature riflettono patogenesi ed etiologie differenti, che quindi configurano anche un diverso approccio terapeutico.

Tipo di calcolosi	Composizione
CALCICA	Calcio Ossalato (mono o diidrato)
	Calcio Fosfato (idrossiapatite, brushite)
DA INFEZIONE	Fosfato Ammonio-Magnesiaco, Carbonato-Apatite
DI ACIDO URICO	Acido Urico
DI CISTINA	Cistina
MISTA	Diverse combinazioni dei sali sopracitati

Tabella I: Classificazione in base alla composizione del calcolo

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

In base alla storia clinica della malattia, è inoltre importante distinguere, nell'ambito di tale classificazione, le forme recidivanti o meno e quelle a rischio di complicanze sistemiche quali la CKD, la MBD o la CVD.

Definiamo come "paziente recidivante" quello che ha avuto almeno 3 nuovi episodi di calcolosi negli ultimi 5 anni. Anche un paziente al primo episodio o recidivante occasionale, che presenti però alle indagini di imaging altri calcoli mono/bilaterali, deve essere classificato come paziente recidivante.

Anamnesi

L'anamnesi ha lo scopo di ricercare informazioni relative a:

- **Familiarità** per calcolosi renale.
- **Grado di attività della malattia** (numero totale di episodi litogeni, numero di episodi litogeni negli ultimi 5 anni).
- **Esistenza di malformazioni** del rene o delle vie urinarie,
- **Comorbidità** quali CKD, ipertensione arteriosa, diabete mellito, gotta, obesità, dislipidemia, eventi cardiovascolari, malattie ossee.
- **Abitudini dietetiche e stile di vita.** Anche se una completa indagine nutrizionale implica la partecipazione di personale specializzato o l'utilizzo di software dedicati, un approccio anamnestico di primo livello può consistere nella formulazione di poche domande volte ad evidenziare i principali disordini alimentari implicati nel rischio litogeno e a suggerire l'eventuale invio del paziente ad una indagine nutrizionale di livello superiore. L'anamnesi dietetica deve raccogliere informazioni inerenti all'apporto calorico, alla quantità ed il tipo di liquidi e dei seguenti nutrienti: sale, proteine animali, calcio, ossalato, zuccheri semplici, uso di supplementi o integratori.
- **Patologie causa di rischio di MBD e/o CKD e/o CVD.** I pazienti con calcolosi calcica che abbiano seguito dieta ipocalcica (limitazione severa di latticini ovvero <800 mg/die di calcio) per periodi protratti possono sviluppare osteopenia. Questo tipo di dieta è in linea generale da evitare. Oltre a ciò vi sono altre condizioni di rischio per osteopatia le quali possono essere sospettate/individuate durante la raccolta anamnestica o nel corso dell'iter diagnostico minimo consigliato. Tali condizioni sono riportate in Tabella II, ove sono elencati anche i principali fattori di rischio per CKD dovuti a calcolosi urinaria.
- **Farmaci con potenziale effetto litogeno:** Cortisonici, Alcalinizzanti, Uricosurici (sulfinpirazone, probenecid, losartan), Lassativi, Supplementi di Calcio, Acetazolamide, Vitamina D, Indinavir, Atazanavir, Ceftriaxone, Efedrina, Sandostatina, Topiramato.
- **Indagini strumentali già eseguite:** ecografia, Rx addome, TC, Uro-TC, cistografia, urografia, scintigrafia renale.
- **Procedure urologiche:** ESWL, URS, RIRS, PCNL, Ureterolitotomia, Nefrolitotomia, Nefrostomia, Stenting ureterale, Nefrectomia.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Fattori di rischio per MBD nella calcolosi calcica	Fattori di rischio per CKD e CVD 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	Rene con midollare a spugna
Mobilizzazione impedita o limitata di durata protratta	Obesità, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, sindrome metabolica
Dieta iperproteica e/o ipocalcica	Iperossaluria primitiva o secondaria a chirurgia bariatrica o malassorbimenti in genere
	Calcolosi infetta, Vescica neurologica
	Rene unico, Rene policistico
	Stenosi del giunto, Anomalie anatomiche rene e vie urinarie
	Fumo di sigaretta, sedentarietà

Tabella II: Principali fattori di rischio di CKD e MBD associati a calcolosi urinaria

Studio metabolico e strumentale

Il Medico di Medicina Generale (MMG) è la figura professionale più frequentemente coinvolta per prima nell'iter diagnostico-terapeutico della malattia. Con un'anamnesi ben condotta ed un numero limitato di esami di laboratorio, che definiamo di ***primo livello***, si possono:

- individuare alcune forme di calcolosi secondaria;
- selezionare i pazienti a maggior rischio di CKD;
- selezionare i pazienti a maggior rischio di MBD;
- selezionare i pazienti a maggior rischio di CVD.

a) Esami di *primo livello*:

- Esami ematici: Creatinina, Urea, Glucosio, Acido Urico, Na, K, Cl, Calcio, Fosforo, Assetto Lipidico.
- Esami urinari: esame urine completo, urinocoltura per germi comuni.
- Esami strumentali: ecografia ed eventuale radiografia diretta dell'addome, entrambe dopo accurata toilette intestinale.
- Esame della composizione del calcolo (frammenti) rimosso o espulso.

Un tale approccio di primo livello, per la semplicità di esecuzione ed il basso costo, può essere applicato sulla quasi totalità dei pazienti con calcolosi renale e consente di selezionare i pazienti da avviare ad una valutazione di secondo livello.

Lo studio di secondo livello potrà essere gestito dal MMG stesso, ma spesso in collaborazione con uno specialista.

b) Esami di *secondo livello*:

- Esami ematici: oltre agli esami del primo livello, se non eseguiti: PTH, 25(OH) Vitamina D, 1,25$(OH)_2$ Vitamina D, Emogasanalisi venosa, Magnesio, Fosfatasi Alcalina.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

- Esami sulle urine delle 24h: Urea, Creatinina, Acido urico, Na, K, Cl, Mg, Calcio, Fosforo, Ossalato, Citrato, pH, Solfato e Ammonio (se disponibili).
- Esami su campione urinario a fresco: Test di Brand (ove disponibile, ma raccomandato) e/o ricerca dei cristalli di cistina nel sedimento urinario arricchito e acidificato. Se positivo, è indicato completare con il dosaggio della Cistina urinaria (su urine di 24 ore).

Nel caso di una calcolosi calcica possono essere utili un esame di densitometria ossea e la valutazione di un campione urinario spot della mattina, dopo un digiuno di almeno 12 ore, con il dosaggio di calcio, creatinina, pH, markers di turn-over osseo (es. desossipiridinolina o altri).

c) Appropriatezza dello screening metabolico

Per ottenere la massima affidabilità dello studio si raccomanda:

- Programmare lo studio metabolico a distanza di almeno un mese da eventuali episodi di colica o interventi urologici; inoltre, lo studio non deve coincidere con indagini di imaging che richiedano preparazione intestinale.
- Istruire correttamente il paziente sulle modalità di esecuzione della raccolta delle urine delle 24 ore. Le modalità di raccolta urinaria sono tuttora oggetto di discussione e, pertanto, queste possono variare a seconda delle condizioni organizzative dei diversi centri. Il metodo di raccolta da ritenersi ottimale prevede una raccolta unica delle 24 ore differenziata in due taniche, contenenti rispettivamente acido cloridrico e un disinfettante tipo clorexidina; l'urina di ogni minzione andrà suddivisa in parti eguali nei due diversi contenitori urinari. Una alternativa tecnicamente meno affidabile prevede una singola raccolta delle 24 ore senza conservanti, a condizione che sia seguita da una immediata processazione in laboratorio che includa una agitazione preliminare, seguita dal prelievo di un'aliquota che non sarà acidificata e dal successivo prelievo di un'altra aliquota, dopo acidificazione e prolungata agitazione, per dissolvere eventuali depositi di sali di calcio. Tale metodo non previene la conversione in vitro di ascorbato in ossalato. Per la corretta determinazione dell'uricuria si deve invece ricorrere ad una raccolta urinaria che deve essere alcalinizzata. In tutti i casi, il volume urinario deve essere accuratamente misurato e riportato. La composizione del calcolo urinario dovrebbe essere ottenuta mediante spettroscopia agli infrarossi (metodica *gold-standard*) [12] o diffrattometria Rx. L'analisi chimico-fisica semi-quantitativa dovrebbe essere evitata, specialmente considerando che il calcolo, o i frammenti, possono essere facilmente inviati a laboratori ove le metodiche ottimali sono accessibili.

d) Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini dispone di più metodiche, basate su differenti principi fisici, che vanno ad indagare i vari aspetti strutturali, morfologici e funzionali della nefrolitiasi, fornendo informazioni con differenti gradi di accuratezza, di costo biologico e impatto economico. La scelta delle singole metodiche in un percorso diagnostico si basa sulla situazione clinica da indagare e sulle caratteristiche del paziente. L'impiego della diagnostica radiologica è condizionato dall'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti, quindi l'efficacia diagnostica deve essere contemperata con la necessità di contenere al minimo indispensabile l'esposizione cumulativa del paziente e della popolazione nelle diverse fasi di diagnosi, trattamento di ogni singolo episodio litiasico e nel successivo follow-up [13].

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

- **Ecografia b-mode (UltraSonografia, US)**: l'US è ampiamente disponibile, priva di costo biologico, ha una sensibilità del 45% e una specificità del 90-95% nel rilievo del calcolo. L'attendibilità della US è condizionata dalla costituzione del paziente (obesità e meteorismo) e dalla sua idratazione, dalle dimensioni del calcolo (bassa sotto i 3 mm) e dipende dall'operatore (ovvero dalla sua esperienza clinica e tecnica). La metodica può identificare segni indiretti associati ad una possibile litiasi ostruente, quali l'ectasia del sistema escretore e la soffusione ipoecogena perirenale (*strand*) che l'ostruzione può avere causato. L'ectasia non è sinonimo di ostruzione con esclusione funzionale totale o parziale, che si può avere, sia pur raramente, anche in assenza di idronefrosi o essere assente in presenza di questa. Inoltre, l'idronefrosi ha in genere un ritardo di comparsa di circa 6 ore rispetto all'insorgenza della sintomatologia dolorosa. L'impiego dell'Eco-Color-Doppler (ECD) incrementa la sensibilità e specificità nel rilievo di calcoli, anche di piccole dimensioni, grazie al *twinkle artefact.* Questo è un caratteristico "artefatto da scintillio" che si realizza attorno al calcolo e permette la corretta definizione di una condizione di calcolosi ostruente: l'assenza o riduzione monolaterale del "*jet* ureterale" (il getto colorato di urina dall'uretere vescica) può essere interpretata come segno indiretto di ostruzione e così anche, e soprattutto, l'elevazione dell'Indice di Resistenza (IR), misurato a livello dei vasi parenchimali del rene. Il *jet* ureterale è un segno incostante e dipendente dalla idratazione, e la sua valutazione richiede un grande dispendio di tempo. L'elevazione degli IR dal lato affetto, con una differenza (ΔIR) superiore a 0,08-0,10 rispetto al controlaterale, con massimo valore diagnostico tra 6 e 48 ore dalla comparsa della sintomatologia, è da considerare un indice sensibile e specifico nella diagnosi di ostruzione totale [14]. L'US costituisce la metodica di primo livello nella diagnostica della colica e nel follow-up. Le informazioni che l'US deve fornire per il management clinico della urolitiasi, e che pertanto devono essere riportate nel referto, sono: la sede e le dimensioni del calcolo, se visualizzato, la presenza di *strand*, la presenza di idronefrosi e, in questo caso, la presenza di IR elevati compatibili con ostruzione parenchimale e l'assenza del *jet* ureterale [15]. L'US è poi indispensabile in corso di trattamento litotrissia extracorporea con onde d'urto (ESWL) e nelle procedure percutanee.
- **Radiografia dell'addome (Kidney-Ureter-Bladder Radiography, KUB)**: il 90% dei calcoli ha una concentrazione di calcio sufficiente da essere rilevata: la radiotrasparenza è tipica dei calcoli di acido urico. Tuttavia, l'immagine radiologica deriva dalla sommazione bidimensionale delle strutture addominali che ne riduce l'affidabilità con dei falsi negativi e dei falsi positivi, specie in assenza di toilette intestinale. La KUB espone ad una dose di radiazioni di 0.7-1 mSv, circa 50 volte quella di un radiogramma del torace. La metodica è impiegata in corso di trattamento ESWL o endoscopico e, in tal caso, può essere effettuata dal Tecnico di Radiologia (TRSM) come attività complementare contestuale ad atti terapeutici, anche in assenza del Medico Radiologo e sotto la responsabilità dello Specialista Clinico che li esegue. L'associazione delle metodiche US e KUB permette di riconoscere la patologia litiasica in oltre il 90% dei casi, superando i limiti delle due metodiche prese singolarmente, e può essere impiegata pertanto in corso di colica o nel *follow-up* [16].
- **Tomografia Computerizzata (TC) senza mezzo di contrasto**: la TC a spessore di strato sottile (≤1mm) senza impiego di mezzo di contrasto endovenoso (*Not Enhanced Computed Tomography*, NECT) consente di identificare direttamente la quasi totalità dei calcoli, ad eccezione di quelli composti di farmaci che cristallizzano nelle urine, ad esempio gli inibitori delle proteasi (come l'Indinavir). Dalla metà degli anni '90 la NECT è considerata il *gold standard* per la diagnosi di urolitiasi, con una sensibilità del 96%, una specificità del 98% e

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

una affidabilità globale del 97% nella identificazione diretta del calcolo. La NECT permette inoltre un bilancio della patologia, evidenziando l'idronefrosi e la soffusione periuretrale e perirenale che indicano una condizione ostruttiva. La NECT non risente della costituzione e della preparazione del paziente, è di rapida esecuzione, è una metodica pan-esplorante e, in corso di sintomatologia dolorosa, permette il rilievo di cause alternative alla litiasi, in particolare extraurinarie, che ammontano circa al 10 % dei casi (ad alto rischio clinico nel 3% dei casi). Relativamente alla litiasi stessa, fornisce informazioni che determinano la scelta terapeutica; pertanto, le dimensioni, la sede, la densità del calcolo in Unità Hounsfield (HU), e la sua distanza dalla cute dovrebbero essere riportati nel referto. La valutazione della densità del calcolo è attendibile solo per calcoli di dimensioni sufficienti: densità tra 200 e 450 HU è compatibile con acido urico, tra 600 e 1000 con cistina e struvite, oltre 1200 è compatibile con fosfato e ossalato di calcio [17,18]. Le nuove *Dual Energy CT* (DECT) forniscono le stesse informazioni della NECT ma permettono il riconoscimento immediato della calcolosi uratica per calcoli con dimensioni >3mm. Lo svantaggio principale della NECT sta nella esposizione a radiazioni ionizzanti, che varia tra 6.5 e 16 mSv in relazione al tipo di apparecchiatura e ai parametri di acquisizione impiegati (mediamente 10 mSv). Al fine di migliorare questa criticità, sono stati introdotti protocolli di acquisizione *Low Dose* e *Ultra Low Dose* che riducono l'esposizione tra 3.5 e 1.9 mSv [19,20]. Questa riduzione comporta una minore qualità dell'immagine che, per il rilievo della calcolosi, diviene critico per dimensioni <3mm in pazienti con BMI >30 Kg/m^2, con limiti maggiori nel riconoscimento di patologie extralitiasiche. La NECT, quando possibile *Low Dose*, è da considerarsi un esame di secondo livello nel percorso diagnostico della colica, al fine di contenere l'esposizione alle radiazioni ionizzanti sia in termini individuali che collettivi; è indispensabile per la scelta e la pianificazione di un trattamento urologico. La *Low Dose CT* è da considerare l'indagine principale, in alternativa a US-KUB, nel *follow-up* della calcolosi residuata da questi trattamenti.

- **Tomografia Computerizzata (TC) con Mezzo di Contrasto (MdC), Uro-TC**: è una metodica che studia, a strato sottile, il parenchima renale e il sistema escretore. Si tratta di un normale esame TC dell'addome, senza e con mezzo di contrasto (*Contrast Enhanced Computed Tomography*, CECT), con acquisizioni in fasi successive dopo l'infusione del MdC, per studiare i reni e le vie urinarie. Una acquisizione precoce valuta le arterie e la corticale renale, una acquisizione nefrografica studia il parenchima renale, le pareti degli ureteri e della vescica. Una acquisizione urografica (dai 5 ai 10 minuti dopo l'iniezione di MdC), con ricostruzioni 3D, sostituisce la vecchia urografia. L'Uro-TC costituisce il *gold standard* per la patologia espansiva renale e dell'urotelio e fornisce una accurata definizione di eventuali patologie extra-urinarie [21]. Il limite principale sta nella maggiore esposizione alle radiazioni, che può essere anche 4 volte maggiore rispetto alla vecchia urografia, tra 25 e 35 mSv. L'esposizione può essere ridotta a 12-20 mSv con protocolli di studio che prevedono una ripartizione nel tempo dell'infusione del MdC (*split bolus* o *multibolus*) con acquisizione in un'unica fase combinata nefro-urografica o corticale-nefro-urografica o corticale-urografica. La TC con MdC trova impiego in corso di colica, essenzialmente nel sospetto di patologia extraurinaria, a completamento dell'esame diretto; l'Uro-TC è generalmente necessaria per la pianificazione dei trattamenti urologici della calcolosi.
- **Pielografia ascendente (retrograda) o discendente (anterograda) trans-stomica:** la prima dovrebbe essere eseguita soltanto nel contesto di una procedura di ureterorenoscopia, la seconda in corso di trattamenti percutanei o nel *follow-up* attraverso una nefrostomia derivativa.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

- **Scintigrafia renale sequenziale**: lo studio funzionale con isotopi resta la metodica più affidabile nella valutazione della funzione renale separata e della presenza e grado della ostruzione eventualmente presente; può essere associata o meno a test alla furosemide.
- **Risonanza Magnetica (RM)**: per quanto la RM sia dotata di una elevata sensibilità e specificità nel rilievo dei calcoli, specie in condizione di ectasia del sistema escretore, il suo impiego in corso di colica è limitato dalla durata dell'esame, dalla necessità di collaborazione del paziente e dalla ridotta disponibilità. L'esame trova indicazione nei pazienti in cui l'esposizione ai raggi X è maggiormente controindicata, ovvero in pazienti in gravidanza e in età pediatrica.

e) Considerazioni sull'esposizione alle radiazioni

L'impiego della diagnostica radiologica è condizionato dall'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti, quindi l'efficacia diagnostica deve essere contemperata con la necessità di contenere al minimo indispensabile l'esposizione cumulativa del paziente nelle diverse fasi di diagnosi, trattamento e *follow-up* di ogni singolo episodio litiasico.

In fase diagnostica la maggiore esposizione deriva dall'esecuzione di una TC che, anche se eseguita con protocollo specifico, implica una esposizione >3 mSv (circa 5 volte quella di una Rx addome). In fase terapeutica, bisogna considerare che il trattamento percutaneo implica un'esposizione paragonabile a quella di una TC, mentre una ureteroscopia implica un'esposizione simile a quella di un radiogramma dell'addome.

Il *follow-up* dopo il trattamento dovrebbe basarsi principalmente su US e KUB, sebbene nel sospetto di una stenosi ureterale la diagnostica dovrebbe essere integrata da una Uro-TC. Si dovrà sempre favorire l'impiego di protocolli TC a dose ridotta come alternativa all'impiego della NECT tradizionale e della KUB.

Il controllo del paziente con calcolosi è essenzialmente ecografico.

Terapia chirurgica della calcolosi renale

La terapia chirurgica della calcolosi non è stata oggetto della consultazione del panel multidisciplinare che rimanda per questo tema alle linee guida nazionali ed internazionali che definiscono il ruolo del trattamento extracorporeo, endourologico, laparoscopico e chirurgico convenzionale in funzione della sede, dimensione, forma e presunta composizione del calcolo e delle caratteristiche del paziente e della sua via escretrice.

Terapia medica della calcolosi renale

Per tutti i tipi di calcolosi renale, la terapia medica ha lo scopo di prevenire l'accrescimento o la nuova formazione di calcoli (recidive). Nel caso della calcolosi di acido urico (e in parte per quella di cistina) è possibile la riduzione fino alla dissoluzione dei calcoli presenti nelle vie escretrici.
L'identificazione della composizione dei calcoli e/o dei fattori metabolici di rischio, rende possibile applicare terapie specifiche; quando questo non accade, possiamo applicare norme generali, comunque valide (Fig. 1), allo scopo di prevenire le recidive e correggere anche i fattori di rischio per CKD, MBD o CVD. In particolare, sarà comunque utile la correzione del sovrappeso corporeo, la normalizzazione della pressione arteriosa e la correzione di altre patologie concomitanti, quali ad esempio dislipidemia, iperuricemia e intolleranza glucidica.

Per le forme di calcolosi secondaria la terapia di scelta consiste, ove possibile, nel trattamento della patologia di base.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

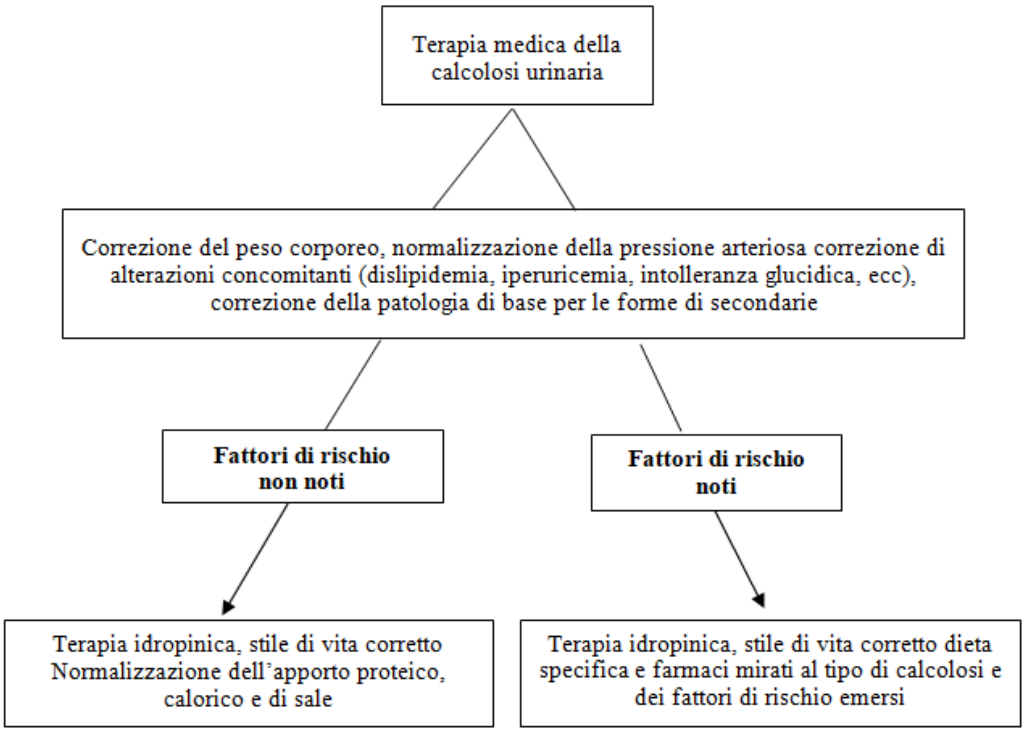

Fig. 1: Principi generali di terapia medica in base ai fattori di rischio

a) Terapia idropinica. È un provvedimento aspecifico ma valido per qualsiasi paziente con storia di calcolosi non ostruente [22]. La quantità da definire non è l'acqua da bere ma il volume di diuresi da ottenere in 24 ore. È necessario quindi introdurre una quantità di liquidi tale da indurre una diuresi costantemente superiore ai 2 litri al dì. Come provvedimento generale, viene consigliata un'acqua oligominerale distribuita durante la giornata e sempre prima di coricarsi, fermo restando che acque alcaline e/o calciche hanno le loro precipue indicazioni (vedi norme specifiche). È raccomandabile evitare l'assunzione delle comuni bevande gassate zuccherate.

b) Prescrizioni dietetiche aspecifiche o specifiche. Consigli dietetici aspecifici, ma comunque utili e sicuri anche in mancanza della definizione della composizione del calcolo o dei fattori di rischio metabolici, sono quelli di una dieta a contenuto controllato in proteine animali, sale, e zuccheri semplici [23]. Con questo provvedimento è ragionevolmente possibile attendersi una riduzione dell'escrezione urinaria di ***promotori*** come il calcio e l'acido urico, con aumento dell'escrezione di ***inibitori*** come il citrato, tutte modificazioni che vanno in senso anti-litogenico. Possiamo quindi consigliare una dieta intorno a 0.8-1.0 g/Kg p.c.ideale/die di proteine, con apporto di sale intorno ai 6 g/die, e con ampio uso di alimenti di origine vegetale.

In pratica si tratta di una dieta "mediterranea", che comprenda uso di pane, pasta, riso, cereali, latticini, verdura, frutta, limitando il quantitativo di carni o pesce (indicativamente intorno a 150 g/die). È consigliabile limitare l'assunzione di alimenti molto ricchi di ossalato, quali ad esempio spinaci, cioccolato, rabarbaro, mandorle, noci, cereali integrali etc. [24]
Considerando che un'alimentazione ipocalcica favorisce l'assorbimento intestinale di ossalato, si consiglia di rispettare la raccomandazione di introdurre 1-1.2 grammi di calcio al giorno. Quest'ultimo obiettivo è raggiungibile soltanto ove non si escludano dalla dieta latte e derivati, oppure si assumano adeguate quantità di acque bicarbonato calciche.

Consigli dietetici specifici possono essere impartiti solo partendo dalla conoscenza della composizione del calcolo o dei fattori di rischio metabolici [24]. Interventi mirati, in aggiunta alle

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

norme aspecifiche prima ricordate, potranno essere suggerite in presenza di una diagnosi di ipercalciuria dieta-dipendente, iperossaluria enterica, iperuricuria, ipocitraturia, etc.

Consigli dietetici specifici possono essere aggiunti anche sulla base di eventuali fattori di rischio cardiovascolare come dislipidemia, sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa [25].

c) norme specifiche

Di seguito sono riportati i farmaci e i provvedimenti dietetici utili nelle diverse forme di calcolosi a composizione nota 'unica' e con identificazione dei fattori di rischio. Ovviamente nei casi 'misti' le norme saranno date dalla integrazione necessaria delle seguenti norme.

CALCOLOSI CALCICA

L'obiettivo del trattamento è la correzione dei fattori di rischio urinari eventualmente presenti: ipercalciuria, iperossaluria, ipocitraturia, iperuricuria, ipomagnesiuria.

Tiazidici (25-50 mg/die):

- Ipercalciuria idiopatica (in particolare *non dieta-dipendente*)
- Rene a spugna midollare
- Calcolosi di Brushite

Indapamide (2.5 mg/die):

- Ipercalciuria idiopatica (in particolare *non dieta-dipendente*)
- Rene a spugna midollare
- Calcolosi di Brushite

Allopurinolo (150-300 mg/die):

- Iperuricuria

Citrato di potassio (e magnesio) (4-9 g/die; in 3 somministrazioni al giorno):

- Ipocitraturia e/o ipercalciuria e/o iperossaluria
- Rene a spugna midollare
- Acidosi tubulare renale completa o incompleta
- Post-trattamento ESWL

Piridossina

- Iperossaluria

Supplementi di calcio (ai pasti)

- Iperossaluria secondaria ad iperassorbimento intestinale

Probiotici o enzimi degradanti l'ossalato

- Iperossaluria intestinale (l'uso ha un razionale, ma ancora mancano dati clinici di efficacia)

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Modificazioni dietetiche specifiche

- Le modificazioni dietetiche principali ed essenziali in rapporto alla/e condizioni di rischio sono riportate in Tabella III.

Condizione di rischio	Modificazione dietetica
Ipercalciuria dieta-dipendente	Riduzione dell'apporto di calcio
Iperuricuria	Riduzione dell'apporto di purine e di fruttosio
Ipercalciuria	Riduzione dell'apporto di sodio
Iperossaluria intestinale	Riduzione dell'apporto di ossalato
Ipocitraturia	Aumento del carico di alcali
Tutte le precedenti	Riduzione delle proteine animali

Tabella III: Modificazioni dietetiche specifiche in relazione ai fattori di rischio della calcolosi calcica

CALCOLOSI DI ACIDO URICO

Obiettivi prioritari del trattamento sono la riduzione della soprassaturazione urinaria per l'acido urico mediante aumento del pH urinario (portandolo a valori di 6.5-7.0), l'aumento del volume di diuresi, e la riduzione dell'uricuria.

- **Terapia idropinica**, tale da garantire un volume di diuresi >2 l/die, con un'acqua possibilmente alcalina
- **Citrato di potassio** (4-9 g in 3 somm/die, l'ultima prima di coricarsi). In alternativa, altri apporti di basi come citrato o bicarbonato di sodio (2-3 g/die in 2-3 somm/die, l'ultima prima di coricarsi)
- **Allopurinolo** (150-300 mg, 1 somm/die), se presente iperuricemia e/o iperuricuria
- **Una dieta** limitata negli alimenti di origine animale (carni, pesce, frattaglie, etc.), dunque prevalentemente vegetariana, aiuta a ridurre il carico di acidi fissi e di purine. È importante ridurre anche gli zuccheri semplici, soprattutto dolcificanti come il fruttosio.

CALCOLOSI DI CISTINA

Obiettivo prioritario del trattamento della calcolosi di cistina è la riduzione della soprassaturazione urinaria, mediante l'aumento della diuresi e del pH urinario ed una dieta iposodica. Se ciò non risultasse sufficiente, si potrà ricorrere a farmaci capaci di aumentare la solubilità urinaria della cistina. Può essere utile anche la riduzione dell'apporto dietetico di metionina (carni, pesce, uova, latticini, etc.), che è un precursore della cistina. Poiché il pH urinario dovrà essere mantenuto intorno a 7.0-7.5, è necessario un regolare controllo domiciliare.

- **Terapia idropinica** tale da garantire un volume di diuresi costantemente >3 L/die.
- **Apporto sodico limitato** a 6 grammi di sale al giorno
- **Citrato di potassio** (4-9 g in 3 somm/die, l'ultima prima di coricarsi) o, in alternativa, bicarbonato o citrato di sodio (2-3 g in 3 somm/die l'ultima prima di coricarsi)

- Se i livelli di cistina nelle urine sono >300 µmol/mmol Creat. o se le misure sopra indicate non consentono di prevenire gli episodi di calcolosi, utilizzare **6-mercapto propionil glicina (Tiopronina)**; 10-15 mg/Kg/die in 3 somm. (max. 750 mg/die) nei bambini e 1500 mg/die in

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

3 somministrazioni negli adulti, fino a un max di 2000 mg/die in casi selezionati, controllando periodicamente la crasi ematica, gli enzimi epatici e la proteinuria.

CALCOLOSI INFETTA E DA INFEZIONE

Obiettivo principale è la sterilizzazione del tratto urinario, generalmente possibile solo dopo risoluzione urologica della calcolosi, con completa bonifica delle vie urinarie [26].

- **Terapia idropinica**
- **Trattamento antibiotico** mirato, quando possibile
- **Profilassi delle infezioni urinarie** (cicli di antibiotici a basso dosaggio o "pulse")

L'aumento delle resistenze batteriche agli antibiotici negli uropatogeni ha incrementato il rischio settico in caso di calcolosi ostruente o dopo procedure endoscopiche per la rimozione dei calcoli urinari [27].

In caso di calcolosi urinaria ostruente, e nei pazienti portatori di stents a lungo termine, la presenza di infezione urinaria deve essere attentamente ricercata e monitorata per mettere in atto un appropriato trattamento, in particolare in pazienti a rischio (immunodepressi, diabetici, anziani).

Il trattamento endoscopico della calcolosi urinaria deve prevedere una condotta appropriata a prevenire complicanze infettive settiche [27]: indicazioni e condotta del trattamento per evitare alte pressioni nel tratto urinario, colture urina pre-operatoria e intraoperatoria ed eventuale coltura del calcolo.

Il Follow-up

Il follow-up minimo nei pazienti con calcolosi urinaria recidivante consiste nel controllo dell'esame urine completo, ed ecografia del rene e delle vie urinarie almeno ogni 6 mesi, insieme ad un regolare controllo del peso corporeo e della pressione arteriosa.

Inoltre, per chi presenta fattori di rischio specifici, dovranno essere previsti controlli per valutare l'efficacia dei provvedimenti terapeutici e la necessità di eventuali modifiche.

Naturalmente, sulla base delle suddette diverse tipologie di pazienti, i controlli saranno arricchiti dagli esami ematochimici e urinari specifici del caso e realizzati con frequenza variabile, sempre in base alle necessità cliniche.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

BIBLIOGRAFIA

1. Baggio B, Borghi L, Caudarella R, Gambaro G, Marangella M, Messa PG. Linee Guida per la Nefrolitiasi – SIN. G Ital Nefrol 2000; 17:59-64.
2. European Association of Urology. Guidelines on Urolithiasis 2019.
3. Linee Guida sulla Calcolosi delle Vie Urinarie 2007. AURO.it:
4. Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, et al. Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria. G Ital Nefrol 2010; 27:282-289.
5. Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, et al. Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria. Urologia 2010; 77:198-206.
6. Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, et al. Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria Aggiornamento Medico 2010; 7:34-41.
7. Worcester EM, Coe FL. Prim Care 2008 Jun; 35(2):369-91.
8. Marangella M. I compiti del nefrologo nella nefrolitiasi. G Ital Nefrol 2005 Jan-Feb; 22(1):16-27.
9. Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:864-8.
10. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiais and its systemic manifestations: a consensus statement. J Nephrol 2016; 29:715-734.
11. Gottlieb M, et al. The evaluation and management of urolithiasis in the emergency department: A review of the literature. Am J Emerg Med 2018; 699-706.
12. Kravdal G, Helgø D, Moe MK. Infrared spectroscopy is the gold standard for kidney stone analysis. Tidsskr Nor Laegeforen 2015 Feb 24; 135(4):313-4.
13. Astroza GM, Neisius A, Wang AJ, Nguyen G, Toncheva G, Wang C, Januzis N, Lowry C, Ferrandino MN, Neville AN, Yoshizumi TT, Preminger GM, Lipkin ME. Radiation exposure in the follow-up of paients with urolithiasis comparing digital tomosynthesis, non-contrast CT, standard KUB, and IVU. J Endourol 2013; 27:1187-91.
14. Granata A, et al. Resistive intrarenal index: myth or reality? BJR 2014; 87:1038.
15. Pepe P, et al. Functional evaluation of the urinary tract by color-Doppler ultrasonography (CDU) in 100 patients with renal colic. European Journal of Radiology 2005; 53:131.
16. Smith-Bindman R, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. N Engl J Med 2014; 371:1100.
17. Jha P, et al. Imaging of flank pain: readdressing state-of-the-art. Emerg Radiol 2017; 24:81.
18. Zheng X, et al. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis. Eur J Radiol 2016; 85:1843.
19. Gallioli A, De Lorenzis E, Boeri L, Delor M, Zanetti SP, Longo F, Trinchieri A, Montanari E. Clinical utility of computed tomography Hounsfield characterization for percutaneous nephrolithotomy: a cross-sectional study. BMC Urol 2017; 17(1):104.
20. Rodger F, Roditi G, Aboumarzouk OM. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. Urol Int 2018; 100:375-385.
21. Rodger F, Roditi G, Aboumarzouk OM. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. Urol Int 2018; 100:375-385.
22. Van Der Molen, A.J., et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. Eur Radiol 2008; 18:4.
23. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Allegri F, Guerra A, Maggiore U, Novarini A. Medical treatment of nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am 2002 Dec; 31(4):1051-64.
24. D'Alessandro C, Ferraro PM, Cianchi C, Barsotti M, Gambaro G, Cupisti Which Diet for Calcium Stone Patients: A Real-World Approach to Preventive Care. Nutrients 2019 May 27; 11(5).
25. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. Kidney International 2009; 75:585–595.
26. Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D, Jaeger P, Cupisti A, Ticinesi A, Mazzaferro S, D'Addessi A, Ferraro The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. J Urol 2017; 198:268-273.
27. Wagenlehner FME et al. Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. Microbiol Spectr 2015 Oct; 3(5).

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941