

## Calcolosi renale e nefrocalcinosi da farmaci e tossici

### Articoli Originali

#### Corrado Vitale

SC Nefrologia e Dialisi. AO Ordine Mauriziano di Torino



Corrado Vitale

#### Corrispondenza a:

Corrado Vitale  
SC Nefrologia e Dialisi  
A.O. Ordine Mauriziano di Torino  
Largo Turati, 62  
10128 Torino  
e-mail: covitale@mauriziano.it

#### ABSTRACT

Diverse terapie farmacologiche, pur correttamente condotte, possono favorire sia la comparsa di precipitati cristallini a livello dei tubuli e dell'interstizio renale, con aspetti morfologici di nefrocalcinosi e quadri clinici di insufficienza renale acuta, sia la formazione di veri e propri calcoli, con possibili fenomeni di uropatia ostruttiva.

I cristalli e i calcoli possono essere costituiti dal farmaco somministrato, oppure dai componenti litogeni urinari di più comune riscontro (sali di calcio o acido urico), precipitati in conseguenza di alterazioni metaboliche indotte dalla terapia farmacologica. In quest'ultimo caso, la corretta diagnosi causale può talora sfuggire, giacché la composizione chimica dei calcoli è identica a quella osservabile in caso di litiasi idiopatica.

In questo articolo sono illustrate le caratteristiche cliniche e metaboliche essenziali delle tipologie più significative di nefrolitiasi farmaco-correlata, con alcuni riferimenti anche ai rari casi riportati di nefrolitiasi riconducibile a sostanze tossiche.

I calcoli contenenti i farmaci sono per lo più radiotrasparenti e rilevabili mediante ecografia oppure TC con mezzo di contrasto. La metodica più idonea a definirne la composizione chimica è la spettrofotometria a raggi infrarossi, applicabile sia sui calcoli espulsi, sia su depositi cristallini eventualmente riscontrabili in campioni bioptici renali.

Dal punto di vista terapeutico, la sospensione del farmaco e/o la sua sostituzione con altra molecola più solubile in ambiente urinario sono generalmente risolutive. Le misure di profilassi generale della calcolosi urinaria (idratazione e manipolazione del pH urine ove possibile), oltre a prevenire l'insorgenza della malattia nei casi a rischio, quando sia sospesa la terapia farmacologica possono contribuire alla progressiva dissoluzione dei cristalli presenti nel rene.

In alcuni casi, i precipitati cristallini possono indurre reazioni infiammatorie con reliquati fibrotici permanenti a livello del parenchima renale.

**PAROLE CHIAVE:** nefrolitiasi, urolitiasi, nefrocalcinosi, farmaci.

## Introduzione

Il riscontro di farmaci all'interno di uroliti è un evento raro, osservato in circa l'1% dei calcoli sottoposti ad analisi [1]. È verosimile che la reale prevalenza del fenomeno sia superiore, considerando che non sempre i calcoli vengono espulsi o analizzati e che il riconoscimento di costituenti chimici inusuali richiede procedimenti analitici particolari, non disponibili in tutti i laboratori.

Le prime segnalazioni di calcolosi indotta da farmaci risalgono agli anni '40, quando furono descritti casi di urolitiasi insorta in corso di terapia con sulfamidici [2]. Dagli anni '80 in poi, la calcolosi renale da farmaci divenne un'entità più nota e riconosciuta, anche grazie alla diffusione di altri preparati in grado di favorirne l'insorgenza, fra i quali uno dei più noti è il Triamterene [3].

Nelle ultime due decadi del secolo scorso, le nuove terapie dell'infezione da HIV con farmaci antiretrovirali ebbero un evidente impatto anche sull'epidemiologia della calcolosi da farmaci [4].

Peculiari realtà socio-economiche possono influire sull'incidenza di particolari tipologie di calcolosi. Ne è un esempio la litiasi di efedrina, osservata negli USA grazie all'ampia diffusione locale di questo farmaco come droga da abuso, ma pressoché sconosciuta in Europa [5].

## Eziologia e patogenesi

Nell'urina sono presenti numerosi composti organici e inorganici, la cui solubilità dipende sia dalla loro peculiare struttura chimica, sia da alcune caratteristiche del microambiente urinario, quali ad esempio la forza ionica, la presenza di inibitori della cristallizzazione e il pH.

La precipitazione di cristalli a livello del rene e delle vie urinarie e la formazione di uroliti indotte da farmaci possono essere ricomprese nell'ambito di due quadri fisiopatologici fondamentali:

*a) Nefrolitiasi e nefrocalcinosi costituite da farmaci:* il farmaco stesso, scarsamente solubile nell'urina, precipita sotto forma di calcolo in forma pura o mista con altre componenti, per lo più proteine o comuni sali litogeni. Questo tipo di litiasi, che potremmo definire "di farmaci", è tipicamente riscontrabile in corso di terapie con farmaci antiretrovirali (Indinavir, Atazanavir).

*b) Nefrolitiasi e nefrocalcinosi metaboliche, indotte da farmaci:* il farmaco induce uno squilibrio tra i promotori e gli inibitori della cristallizzazione dei comuni sali litogeni urinari, i quali precipitano sotto forma di cristalli e calcoli che hanno una composizione identica a quella della calcolosi idiopatica (sali di calcio o acido urico). Un esempio di questo meccanismo patogenetico è quello della nefrolitiasi di calcio fosfato indotta da farmaci che inibiscono i meccanismi fisiologici di acidificazione urinaria, come il Topiramato.

Nel caso di precipitazione di micro-cristalli a livello tubulo-interstiziale renale, la sintomatologia può essere quella di un'insufficienza renale acuta di variabile entità, con aspetti morfologici di nefrocalcinosi, micro- o macroscopica [6].

Nel caso di formazione di calcoli, si osserva il quadro clinico caratteristico, conseguente al transito dei calcoli lungo le vie urinarie.

## Fattori di rischio

Poiché la nefrolitiasi "di farmaci" colpisce soltanto alcuni dei pazienti in trattamento farmacologico, è verosimile che esistano fattori predisponenti individuali.

Ad esempio, un'anamnesi positiva per nefrolitiasi in senso lato aumenta il rischio di litiasi da Triamterene, per la quale è stata riportata un'incidenza del 35% in soggetti con precedenti di calcolosi idiopatica, a fronte di un 4% in pazienti con anamnesi litiasica negativa [3]. E' probabile che ciò accada anche nel caso di altri tipi di calcolosi da farmaci, considerando che cristalli e uroliti di qualsiasi natura possono costituire un background per la deposizione e la crescita anche dei cristalli di farmaco, come documentato dal riscontro di calcoli misti di farmaci e sali di calcio.

Analogamente, fattori di rischio generici per urolitiasi, quali condizioni di scarsa idratazione e ridotto volume urinario, aumentano anche il rischio di calcolosi correlata ai farmaci.

Per quanto riguarda il pH urinario, i suoi effetti sulla litiasi "di farmaci" non sono univoci: bassi valori di pH facilitano la cristallizzazione dei sulfamidici e del metotrexate, mentre un pH alcalino aumenta il rischio di precipitazione dei più comuni farmaci antiretrovirali [7].

Infine, il rischio litogeno può variare anche in funzione delle dosi del farmaco, della sua cinetica (es: rapidità di assorbimento e picchi di escrezione urinaria), della durata del trattamento, delle dimensioni dei cristalli e della loro interazione con l'urotelio.

## Diagnosi

### Analisi del calcolo

Le metodiche più adeguate a definire la composizione chimica dei calcoli renali sono la spettrometria a infrarossi o FTIR (Fourier-Transform Infrared Spectroscopy), la diffrattometria a raggi X e la spettrometria di massa.

Nelle forme di calcolosi "di farmaci", il riscontro delle specifiche molecole all'interno del calcolo è dirimente sull'eziologia della litiasi.

Nel caso delle calcolosi "indotte da farmaci", poiché la composizione dei calcoli è indistinguibile da quella della litiasi idiopatica, il nesso causale fra terapia farmacologica e nefrolitiasi spesso costituisce soltanto un sospetto diagnostico, formulato sulla base dell'anamnesi clinico-farmacologica.

### Esame del sedimento urinario

La valutazione della cristalluria può essere di aiuto nell'individuare condizioni di rischio litogeno, sia in termini di precipitazione cristallina tubulo-interstiziale, sia di formazione di calcoli [8].

Peraltro, così come accade per la nefrolitiasi idiopatica, anche nel caso della calcolosi da farmaci la cristalluria può rimanere a lungo un riscontro isolato scarsamente evolutivo verso forme sintomatiche.

### Morfologia radiologica

Nella maggioranza dei casi, i calcoli composti da farmaci allo stato puro sono radiotrasparenti ai radiogrammi diretti dell'addome e sono individuabili soltanto con TC o ecografia. Fanno eccezione i calcoli costituiti da silicati e da triamterene, debolmente radiopachi [9].

I calcoli di Mesalazina, un farmaco impiegato nella terapia delle malattie infiammatorie intestinali, per la loro scarsa densità e consistenza possono essere reperibili, talora anche con qualche difficoltà, soltanto mediante TC con mezzo di contrasto.

La diagnostica è resa ulteriormente difficoltosa dal fatto che, per la loro debole consistenza, raramente inducono dilatazione delle vie urinarie anche in corso di colica [10].

Biopsia renale

In pazienti con insufficienza renale acuta sottoposti a biopsia renale, può essere osservabile una precipitazione di cristalli a livello tubulo-interstiziale. Oltre alla microscopia ottica, non sempre sufficiente a definire con certezza la natura dei cristalli, sono disponibili metodiche che, associando alla microscopia tradizionale la spettrofotometria a infrarossi, consentono di determinare con accuratezza la composizione dei depositi cristallini tessutali [11].

**Nefrolitiasi e nefrocalcosi costituite da farmaci**

Ad oggi, sono stati descritti numerosi farmaci in grado di precipitare in forma cristallina nelle urine [8]. Pur nella rarità degli eventi, considerati in senso assoluto, i farmaci oggi più frequentemente riscontrabili nei calcoli renali sono riportati nella Tabella 1. Le loro caratteristiche salienti saranno qui di seguito sinteticamente illustrate.

<b>Antibatterici</b>	Sulfamidici (Sulfametossazolo*, Sulfadiazina, Sulfasalazina) Penicilline (Ampicillina*, Amoxicillina*) Cefalosporine (Ceftriaxone) Chinolonici (Ciprofloxacina*, Norfloxacina*)
<b>Antivirali</b>	Inibitori delle proteasi (Indinavir, Atazanavir, Nelfinavir) Inibitori della trascrittasi inversa (Efavirenz) Foscarnet *, Aciclovir *
<b>Vari</b>	Triamterene Silicati Metotrexate * Efedrina Mesalazina Oxipurinolo Melamina
(*Per lo più cristalli).	

**Tabella 1. Principali farmaci riscontrati in cristalli e/o calcoli urinari.**

Sulfamidici

Le prime osservazioni di danno renale da sulfamidici risalgono a circa ottant'anni or sono, quando questi erano gli unici antibatterici disponibili. Successivamente, con la scoperta di altri farmaci, l'uso dei sulfamidici divenne più raro, così come l'incidenza di patologie dovute ai loro effetti collaterali.

In tempi più recenti, l'efficacia della Sulfadiazina nella toxoplasmosi encefalica in soggetti con AIDS ha riportato in evidenza il problema, essendo segnalata un'incidenza di coinvolgimento renale (precipitazione tubulo-interstiziale o nefrolitiasi) fino al 7.5% [12].

In soggetti curati per malattie infiammatorie croniche dell'intestino, la Sulfasalazina può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta e nefrolitiasi, già presente in questi pazienti a causa della frequente concomitanza di ipoidratazione, iperossaluria enterica, ipocitraturia e iperacidità urinaria [13]. La Mesalazina, un FANS talora impiegato in alternativa alla sulfasalazina, possiede anch'essa una potenzialità litogena [14].

Il Sulfametossazolo, comunemente utilizzato in associazione con Trimetoprim, può indurre una cristalluria di Nacetil-sulfametossazolo idrocloruro (il cui aspetto microscopico lo rende talora confondibile con l'acido urico), ma il rischio di nefrolitiasi e uropatia ostruttiva è scarso [15].

In tutti i casi di impiego di sulfonamidi, un'abbondante idratazione e un'alcalinizzazione urinaria costituiscono le misure profilattiche principali rispetto al rischio litogeno.

### Antibiotici

Sono segnalati casi di insufficienza renale acuta da precipitazione intratubulare di Ampicillina e Amoxicillina, a seguito di somministrazione di dosi molto elevate di questi antibiotici [16]; non sono stati invece riportati episodi certi di nefrolitiasi.

La formazione di calcoli di Ceftriaxone è stata ripetutamente segnalata, quasi esclusivamente in età pediatrica [17]. Nel medesimo contesto, è stata riportata anche una significativa incidenza di *colecistiti* da ceftriaxone, con prevalenze variabili dal 15 al 40% [18].

La Ciprofloxacina e fluorochinoloni sono poco solubili a pH alcalino, una condizione facilmente riscontrabile in urine infette da germi ureasi produttori. Mentre espulsioni di calcoli di ciprofloxacina sono aneddotiche, meno rari sono i casi di insufficienza renale da nefrotossicità tubulo-interstiziale, con o senza evidente precipitazione cristallina [19].

### Antivirali

Tra i farmaci antivirali a rischio litogeno, giocano un ruolo clinicamente più significativo quelli impiegati nella terapia anti HIV.

L'Indinavir, uno dei primi ad essere utilizzato per questo scopo, ha una consistente potenzialità litogena, con un'incidenza di nefrolitiasi variabile tra il 7 e il 40% [20]. I calcoli sono radiotrasparenti e, per la loro bassissima densità, talora mal evidenziabili anche in ecografia. Per visualizzarli adeguatamente è dunque spesso necessaria la TC con mezzo di contrasto. Le medesime caratteristiche di morfologia radiologica sono condivise anche da altri farmaci anti-proteasi, quali ad es. atazanavir, nelfinavir, darunavir.

Peraltro, proprio grazie alla loro debole consistenza, i calcoli di Indinavir transitano abbastanza agevolmente lungo le vie urinarie e possono essere espulsi spontaneamente.

Oltre alla calcolosi renale, sono descritti quadri di insufficienza renale acuta da precipitazione intraparenchimale di cristalli di Indinavir, la cui solubilità urinaria è massima a pH 5, mentre a pH 7 è di circa quindici volte inferiore [21].

Rispetto all'Indinavir, con l'Atazanavir è stato segnalato un rischio di nefrolitiasi assai minore, con un'incidenza inferiore all'1%. Tuttavia, trattandosi di calcoli più consistenti rispetto a quelli di Indinavir, questi sono meno suscettibili di espulsione spontanea ed è più spesso necessario ricorrere a procedure urologiche disostruttive [22].

### Farmaci vari

#### *Triamterene*

La nefrolitiasi da Triamterene è uno dei casi più paradigmatici di nefrolitiasi da farmaci [3]. In passato questo farmaco fu usato come antiipertensivo, o come diuretico risparmiatore di potassio in associazione ai tiazidici. Ad oggi il suo uso è stato quasi abbandonato per la disponibilità di farmaci alternativi.

#### *Silicati*

La prevalenza di calcoli contenenti silicati è intorno allo 0.1% dei calcoli analizzati. I primi riscontri si riferiscono ad individui consumatori di silicato di magnesio come antiacido gastrico. In seguito, la litiasi di silicati fu osservata anche in pazienti che apparentemente non avevano mai assunto questi preparati [23]. Dunque, la patogenesi di questo genere di calcolosi non è ancora ben chiara.

Molte preparazioni farmaceutiche di uso comune contengono silicati quali eccipienti necessari per il confezionamento delle compresse. Considerando che le politerapie farmacologiche sono oggi

molto frequenti, la possibilità che un paziente ingerisca silicati in quantità litogenetica merita di essere presa in considerazione.

In attesa di più chiare evidenze in merito, pare comunque ragionevole, nel caso di pazienti affetti da litiasi di silicati, compiere un'accurata indagine sui preparati farmaceutici da loro assunti ed eventualmente procedere ad adeguate sostituzioni.

#### *Metotrexate*

In conseguenza di una bassa solubilità in urine acide, il Metotrexate somministrato ad alte dosi per via endovenosa può causare insufficienza renale acuta da precipitazione intratubulare [24]. L'alcalinizzazione delle urine è protettiva, aumentando di dieci volte la solubilità del farmaco. Ad oggi non sono noti casi di nefrolitiasi di Metotrexate.

#### *Efedrina*

Sono stati osservati negli USA numerosi casi di nefrolitiasi di efedrina, assunta in modo non controllato per scopo dimagrante o per uso voluttuario [25].

#### *Oxipurinolo*

Casi sporadici di calcoli contenenti Oxipurinolo, per lo più commisto a purine, sono stati descritti in pazienti assunti dosi esuberanti di Allopurinolo (600-900 mg) per gravi iperuricemie (S. di Lesch-Nyhan, emopatie) [26].

#### *Melamina*

Nel 2008, in Cina vi fu un'epidemia di nefrolitiasi infantile causata dalla contaminazione del latte in polvere con melamina. Circa 300.000 soggetti ne furono affetti, spesso in modo asintomatico, ma talora con uropatie ostruttive gravi o nefropatie tubulo-interstiziali [27]. I calcoli erano costituiti da una miscela di melamina e acido urico.

Ad oggi, la melamina è utilizzata, con specifica regolamentazione, per preparazione di contenitori alimentari e il rischio di contaminazione umana dovrebbe essere sotto controllo.

#### *Eroina*

Così come per altre sostanze stupefacenti, anche nel caso dell'eroina è possibile che gli effetti nefrotossici osservati siano riconducibili, almeno in parte, alle numerose sostanze da taglio ad essa associate. Tuttavia, vi sono segnalazioni di cristallopattia renale verosimilmente dovuta all'eroina in quanto tale [28].

### **Nefrolitiasi e nefrocalinosi metaboliche, indotte da farmaci**

Alcuni tipi di farmaci causano alterazioni metaboliche in grado di aumentare lo stato di saturazione urinaria rispetto ai comuni composti litogeni, principalmente ossalato di calcio, fosfato di calcio e acido urico.

Considerando che l'analisi del calcolo non è sempre disponibile, come primo orientamento diagnostico può essere utile valutare il grado di radio-opacità e densità dei calcoli osservabili "in vivo" nel singolo paziente, suggestiva rispettivamente di una loro natura calcica (qualora siano visibili ai radiogrammi diretti dell'addome, o dimostrino alta densità in TC) oppure purinica (se non visibili ai radiogrammi diretti e a bassa densità in TC) [29].

Nella tabella 2 sono riportati i principali farmaci potenzialmente in grado di indurre alterazione metaboliche pro-litogene. I casi di maggior interesse clinico saranno qui di seguito illustrati.

Farmaci	Effetto metabolico	Effetto metabolico
Supplementi di Calcio	Ipercalciuria	CaOx, CaP
Vitamina D	Ipercalciuria, iperfosfaturia	CaOx, CaP
Induttori di acidosi metabolica	Ipercalciuria, ipocitratemia	CaP, (CaOx)
Diuretici dell'ansa	complesso (v.testo)	CaOx
Lassativi con fosfato	Iperfosfaturia	CaP
Lassativi senza fosfato	complesso (v.testo)	A.Urico, NH <sub>4</sub> -Urato
Vitamina C	Iperossaluria	CaOx
Uricosurici	Iperuricuria	A.Urico
(CaOx: ossalato di calcio; CaP: fosfato di calcio)		

**Tabella 2. Principali categorie di farmaci in grado di favorire l'insorgenza di nefrolitiasi calcica o urica.**

### Vitamina D e supplementi di Calcio

In pazienti con calcolosi calcica, alcuni Autori riportarono una correlazione positiva tra livelli sierici di 25(OH) vitamina D e calciuria [30], non confermata da altri [31]. Vi è maggior accordo sul fatto che aumentati livelli ematici di 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D possano indurre ipercalciuria e favorire la litogenesi urinaria [32,33].

In Letteratura vi sono poche informazioni sugli effetti metabolici di una terapia con colecalciferolo o ergocalciferolo in pazienti con calcolosi renale. In teoria, è possibile che la vitamina D nativa, impiegata per correggere uno stato carenziale, dopo la sua trasformazione in calcitriolo possa attivare l'assorbimento intestinale del calcio e aumentare la calciuria e il rischio di nefrolitiasi. Questa tesi è sostenuta da alcuni Autori [34,35] e confutata da altri [36,37].

Alcune segnalazioni suggeriscono che un'assunzione combinata di Vitamina D e supplementi di calcio, ampiamente prescritta nel trattamento dell'osteoporosi, possa aumentare il rischio litogeno urinario. Un RCT condotto su 2.300 donne trattate con 2.000 UI di Vitamina D + 1.5 g/die di calcio vs placebo ha riscontrato un'incidenza di calcolosi leggermente maggiore nel gruppo trattato (1.4% vs 0.9%), sebbene la differenza non fosse significativa [38].

Più recentemente, in uno studio condotto su oltre 36.000 donne in età menopausale, la somministrazione giornaliera di 1 g di calcio + 400 UI di Vitamina D si è associata ad un Hazard Ratio per calcolosi significativamente aumentato nel gruppo in trattamento, rispetto ai controlli (1.17; CI: 1.02-1.17) [39].

Complessivamente, i dati ad oggi disponibili suggeriscono che un trattamento con vitamina D nativa possa aumentare il rischio di nefrolitiasi soprattutto quando contestualmente siano prescritti anche supplementi di calcio.

### Farmaci induttori di acidosi metabolica

L'acidosi metabolica cronica si accompagna ad un'aumentata escrezione urinaria di calcio e fosfato e ad un'ipocitratemia, tutti effetti potenzialmente favorevoli la calcolosi calcica [40,41].

Numerosi farmaci possono interferire con l'equilibrio acido-base e indurre acidosi metabolica, con differenti meccanismi (Tabella 3).

Nella pratica clinica, gli esempi più significativi di litiasi secondaria ad acidosi metabolica riguardano pazienti in terapia prolungata con farmaci inibitori dell'anidrasi carbonica. In alcuni casi, questo meccanismo d'azione costituisce l'effetto terapeutico del farmaco (es: acetazolamide); in altri ne è un effetto collaterale indesiderato (es: topiramato).

L'acetazolamide è tutt'oggi impiegata, anche per via sistemica, nel trattamento del glaucoma, dove l'inibizione dell'anidrasi carbonica è il meccanismo che riduce la secrezione di umore acqueo e la pressione intraoculare.

Poiché l'anidasi carbonica del tubulo renale è altrettanto sensibile al farmaco quanto quella del tessuto oculare, nei pazienti trattati con acetazolamide si possono osservare una bicarbonaturia e un'acidificazione sistemica di variabile entità.

---

**Carico acido esogeno**

Tossici: Metanolo, Glicole etilenico, Isopropanolo, Fenoli,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

**Produzione endogena di idrogenioni**

Supplementi di Arginina e Lisina (nutrizione parenterale totale).

Metformina, Reverse Transcriptase Inhibitors (RTI) (Acidosi lattica).

**Perdita renale o intestinale di alcali**

Inibitori Anidasi Carbonica: Acetazolamide, Topiramato, Zonisamide, Sulfamidici, RTI.

Lassativi.

**Ridotta escrezione renale di acidi fissi**

Inibitori del rilascio di Renina: COX-inhibitors,  $\beta$  bloccanti.

Inibitori del RAAS: ACE-I, Sartani.

Antialdosteronici: Spironolattone, Eplerenone.

Bloccanti dei canali ionici: Amiloride, Triamterene, Litio, Inibitori delle Calcineurine.

---

**Tabella 3. Acidosi metabolica da farmaci. Principi attivi e meccanismi patogenetici.**

Poiché l'anidasi carbonica del tubulo renale è altrettanto sensibile al farmaco quanto quella del tessuto oculare, nei pazienti trattati con acetazolamide si possono osservare una bicarbonaturia e un'acidificazione sistemica di variabile entità. L'ipercalciuria, ipocitraturia e scarsa acidificazione urinaria che a ciò fanno seguito favoriscono l'insorgenza di nefrolitiasi o di nefrocalcinosi, tipicamente costituite da fosfato di calcio [42, 43].

L'inibizione dell'anidasi carbonica è invece un effetto indesiderato di alcuni farmaci anti-epilettici e anti-emicranici, quali il Topiramato e la Zonisamide.

Nei pazienti che assumono Topiramato, è stata stimata una prevalenza di nefrolitiasi mediamente intorno al 2%, ma le casistiche sono molto eterogenee e, considerando anche i casi asintomatici, sono state riportate prevalenze fino al 20% [44]. Il disturbo metabolico urinario più rilevante e costante è l'ipocitraturia, con formazione di calcoli generalmente costituiti da fosfato di calcio.

Fra i pazienti trattati con Zonisamide, l'incidenza di nefrolitiasi parrebbe essere notevolmente inferiore, con valori tra lo zero e l'1.4% [45].

**Lassativi**

Le formulazioni a base di sali di fosforo, generalmente prescritte come preparazione preliminare a procedure endoscopiche, costituiscono un carico orale di fosfati di circa dieci volte superiore al normale intake dietetico quotidiano. La cospicua escrezione renale di fosforo che ne consegue, soprattutto se il volume urinario è ridotto per la concomitante diarrea acquosa, può causare un'insufficienza renale acuta da precipitazione tubulo-interstiziale di fosfato di calcio, descritta nell'1-4% dei casi [46,47]. Nelle forme più severe, può residuare un danno renale cronico.

Come profilassi è consigliabile, ove questi lassativi siano insostituibili, evitarne più somministrazioni ravvicinate, oppure utilizzare per la dose successiva alla prima un preparato non contenente fosfato.

I lassativi non contenenti fosfato, comunemente utilizzati con modalità auto-prescrittive, sono generalmente farmaci dagli effetti più blandi e il loro impiego estemporaneo non implica significativi



rischi di litogenesi urinaria. Diversamente, in caso di uso incongruo e continuativo, ad esempio da parte di pazienti affette da anoressia mentale (spesso con concomitante abuso di diuretici) ne derivano una dispersione di acqua e alcali e un'acidosi metabolica cronica, cui si associa una ridotta escrezione urinaria di calcio e fosforo, secondaria tanto ad un ridotto intake quanto al malassorbimento intestinale. Se l'ipocalciuria potrebbe di per sé essere addirittura protettiva nei confronti della litiasi calcica, la scarsa disponibilità di tampone fosfato urinario fa sì che l'eliminazione del carico acido metabolico avvenga soprattutto mediante un'elevata ammoniuria. In urine di questo tipo, molto acide e concentrate, è aumentato il rischio di formazione di calcoli di acido urico e/o urato d'ammonio [48].

### Diuretici

A differenza dai tiazidici, ampiamente utilizzati come profilassi della nefrolitiasi calcica per il loro effetto anticalciurico, i diuretici dell'ansa inducono ipercalciuria. Tuttavia, dall'ampia letteratura che si riferisce a pazienti in trattamento diuretico con furosemide per ipertensione, scompenso cardiaco e altre condizioni, non risultano segnalazioni di aumentata incidenza di calcolosi renale.

Sono invece riportati casi di nefrolitiasi e nefrocalcinosi insorte in individui sani, dediti all'abuso di furosemide ad alte dosi per motivi estetici [49]. In questi casi, clinicamente simili alla Sindrome di Bartter, la litogenesi è verosimilmente dovuta a più fattori di rischio oltre all'ipercalciuria, quali la disidratazione, l'aumento del pH urinario da alcalosi metabolica e l'ipocitraturia da deplezione potassica [50].

Infine, è stato evidenziato come la furosemide sia un fattore di rischio per nefrolitiasi di calcio ossalato e fosfato e per nefrocalcinosi in soggetti pediatrici in terapia continuativa per insufficienza cardiaca [51] e nei neonati pretermine [52].

### Vitamina C

La quantità di Vitamina C escreta con le urine aumenta proporzionalmente alla quota introdotta (soprattutto quando questa eccede il fabbisogno quotidiano di 70-90 mg), sebbene in modo non identico in tutti i soggetti [53].

Il catabolismo dell'acido ascorbico conduce alla formazione di ossalato. L'aumentata quantità di ossalato riscontrabile nelle urine dopo assunzione di Vitamina C ad alte dosi è stata considerata suggestiva dell'aumentato rischio litogeno connesso a terapie di questo tipo.

Tuttavia, l'acido ascorbico può andare incontro a degradazione spontanea in ossalato, anche nelle urine raccolte dopo minzione [53]. Ne consegue che il reale significato clinico di elevati livelli di ossalato riscontrati in campioni urinari dove sia presente anche un significativo quantitativo di acido ascorbico è di difficile interpretazione.

Nel complesso, dai dati della letteratura si può concludere che un intake quotidiano di Vitamina C maggiore di 1 grammo, in individui metabolicamente predisposti, possa indurre un aumento del rischio litogeno urinario [54,55].

### Glicole etilenico

È un composto utilizzato come anticongelante, del quale sono riportati casi di ingestione a scopo anticonservativo.

Oltre ad indurre quadri potenzialmente fatali di severa acidosi metabolica e depressione respiratoria, poiché il glicole etilenico viene metabolizzato ad ossalato, a seguito di intossicazione si possono verificare massive precipitazioni intrarenali di ossalato di calcio, con insufficienza funzionale di grado variabile [56].

### *Ipouricemizzanti uricosurici*

La soprassaturazione urinaria per l'acido urico, predisponente alla nefrolitiasi, riconosce tre cause fondamentali: il ridotto volume urinario, l'iperacidità urinaria e l'iperuricuria [57]. Non è sempre necessaria la coesistenza dei tre fattori predisponenti, essendo frequente il riscontro di litiasi urica anche in soggetti senza iperuricuria.

In un paziente allo steady state metabolico, l'escrezione urinaria di acido urico è funzione della sua produzione metabolica (al netto di una eventuale concomitante precipitazione tessutale). Un farmaco uricosurico induce acutamente un picco di uricuria (per ridotto riassorbimento tubulare del carico filtrato), che tende poi a diminuire quando, proporzionalmente al ridursi dell'uricemia, diminuisce anche il carico di acido urico ultrafiltrabile al glomerulo. Di conseguenza, l'effetto pro-litogeno attribuibile al farmaco uricosurico di per sé è legato al transitorio picco di uricuria che esso induce.

In passato, al fine di trattare le sindromi iperuricemiche, sono stati utilizzati diversi farmaci uricosurici, quali ad esempio Probenecid, Sulfipirazione, Benzbromarone. Il loro uso è stato in seguito abbandonato quando si è reso disponibile l'Allopurinolo, più efficace e con meno effetti collaterali, inclusa l'iperuricuria.

Recentemente è stato reso disponibile un nuovo farmaco ipouricemizzante uricosurico, il Lesinurad, da impiegare esclusivamente in associazione ad un inibitore della Xantina Ossidasi, proprio per limitare i picchi di uricuria [58]. È consigliato assumere il farmaco al mattino, in modo che il picco di uricuria sia concomitante con il fisiologico aumento di flusso e pH urinario che segue le ore del risveglio, così da limitare il rischio litogeno. Ad oggi, dopo un periodo d'uso ancora limitato, non vi sono segnalazioni di un' aumentata incidenza di nefrolitiasi nei pazienti in terapia con Lesinurad.

### **Considerazioni conclusive**

La nefrolitiasi da farmaci rappresenta un evento raro, che può manifestarsi sia con quadri di insufficienza renale acuta e oligoanuria, in caso di massive precipitazioni cristalline nel parenchima renale, sia con episodi di uropatia ostruttiva da calcoli.

La conoscenza di questa patologia e dei suoi principali fattori di rischio è importante in termini di prevenzione, diagnostica differenziale e cura.

Poiché le terapie farmacologiche sono una realtà in continuo divenire, anche la nefrolitiasi farmaco-indotta, con particolare riferimento alla calcolosi "di farmaci", costituisce un contesto intrinsecamente mutevole. Sarà quindi importante disporre di metodiche e procedure diagnostiche sempre aggiornate, che consentano di riconoscere nei diversi campioni biologici (calcoli, urine, preparati istologici renali) l'eventuale presenza dei nuovi farmaci che si rendono disponibili.

## BIBLIOGRAFIA

1. Daudon M, Frochot V, Bazin D and Jungers P. Drug-Induced kidney stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment. *Drugs* 2018; 78:163–201.
2. Antopol W and Robinson H. Urolithiasis and renal pathology after administration of sulfapyridine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939; 40: 428–39.
3. Carey RA, Beg MM, McNally CF et al. Triamterene and renal lithiasis: a review. *Clin Ther* 1984;6(3):302–9.
4. Daudon M, Estepa L, Viard JP et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349(9061): 1294–5.
5. Powell T, Hsu FF, Turk J, et al. Ma-Huang strikes again: ephedrine nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 153–9.
6. Shavit L, Jaeger P and Unwin RJ. What is nephrocalcinosis? *Kidney Int* 2015; Vol 88(1): 35-43.
7. Couzigou C, Daudon M, Meynard JL, et al. Urolithiasis in HIV positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 105–8.
8. Daudon M and Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(Suppl): S1479–S1487.
9. Matlaga BR, Shah OD and Assimos DG. Drug-induced urinary calculi. *Reviews in Urology* 2003; Vol 5 N°4: 227-31.
10. Corbery B, Lebdai S, Borojeni S et al. Mesalazine: a novel etiology for drug-induced urinary calculi. *Urol J* 2018; 15(3): 132-3.
11. Frochot V, Bazin D, Letavernier E et al. Nephrotoxicity induced by drugs: the case of foscarnet and atazanavir. A SEM and  $\mu$ FTIR investigation. *Comptes Rendus Chimie* 2016; 19: 1565–72.
12. Becker K, Jablonowski H and Haussinger D. Sulfadiazine-associated nephrotoxicity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(4):185–94.
13. Durando M, Tiu H, Kim JS. Sulfasalazine-induced crystalluria causing severe acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2017. 70(6):869-873.
14. Corbery B, Lebdai S, Borojeni S et al. Mesalazine: a novel etiology for drug-induced urinary calculi. *Urol J* 2018; 15(3) :132-3.
15. De Liso F, Garigali G, Ferraris Fusarini C, et al. How to identify sulfamethoxazole crystals in the urine. *Clin Chim Acta*. 2016; 452:106–8.
16. Labriola L, Jadoul M, Daudon M, et al. Massive amoxicillin crystalluria causing anuric acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2003;59(6):455–7.
17. Zhang Y, Ning B, Zhu H, et al. Characterizing ceftriaxone induced urolithiasis and its associated acute kidney injury: an animal study and Chinese clinical systematic review. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1061–9.
18. Rodriguez Rangel DA, Pinilla Orejarena AP et al. Gallstones in association with the use of ceftriaxone in children. *Ann Pediatr* 2014; 80(2): 77–80.
19. Khan M, Ortega LM, Bagwan N, et al. Crystal-induced acute kidney injury due to ciprofloxacin. *J Nephrothol*. 2015; 4(1): 29–31.
20. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs*. 2004; 64(3): 245–75.
21. Martinez F, Mommeja-Marin H, Estepa-Maurice L, et al. Indinavir crystal deposits associated with tubulointerstitial nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(3):7 50–3.
22. Rockwood N, Mandalia S, Bower M et al. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS*. 2011; 25(13): 1671–3.
23. Ichyanagi O, Sasagawa I, Adachi Y et al. Silica urolithiasis without magnesium trisilicate intake. *Urol Int* 1998; 61: 39–
24. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694–703.
25. Powell T, Hsu FF, Turk J, et al. Ma-Huang strikes again: ephedrine nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(1):153–9.
26. Landgrebe AR, Nyhan WL, Coleman M. Urinary-tract stones resulting from the excretion of oxypurinol. *N Engl J Med* 1975; 292(12): 626–7.
27. Dalal RP and Goldfarb DS. Melamine-related kidney stones and renal toxicity. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 267–74.
28. Bautista JEK, Merhi B, Gregory O et al. Heroin crystal nephropathy. *Clin Kidney J* 2015; 8: 339–42.
29. Motley G, Dalrymple N, Keesling C, Fischer J, Harmon W. Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition. 2001; 58: 170–173.
30. Berlin T, Bjorkhem I, Collste L et al. Relation between hypercalciuria and vitamin D3-status in patients with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1982; 16: 269-73.
31. Eisner BH, Thavaseelan S, Sheth S et al. Relationship between serum vitamin D and 24-h urine calcium in patients with nephrolithiasis. *Urology* 2012; 80: 1007-10.
32. Jarrar K, Amasheh RA, Graef V and Weidner W. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin-D, calcium and uric acid in urinary stone formers. *Urol Int* 1996; 56: 16-20.
33. Shakhssalim N, Gilani KR, Parvin M et al. An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>, estradiol and testosterone in men with active calcium stone

- disease and evaluation of its biochemical risk factors. *Urol Res* 2011; 39(1): 1-7.
34. Johri N, Jaeger P, Ferraro PM et al. Vitamin D deficiency is prevalent among idiopathic stone formers, but does correction pose any risk? *Urolithiasis* 2017 Dec; 45(6): 535-43.
  35. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1039-51.
  36. Ferroni MC, Rycyna KJ, Averch TD and Semins MJ. Vitamin D repletion in kidney stone formers: a randomized controlled trial. *J Urol* 2017; 197: 1079-83.
  37. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G and Curhan GC. Vitamin D Intake and the risk of incident kidney stones. *J Urol* 2017; vol.197: 405-10.
  38. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
  39. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(12): 1234-43.
  40. Coe FL, Worcester EM and Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(9): 519-33.
  41. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244: F223-F234.
  42. Parfitt AM. Acetazolamide and sodium bicarbonate induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis; relationship to citrate and calcium excretion. *Arch Intern Med* 1969; 124(6): 736-40.
  43. Ahlstrand C and Tiselius HG. Urine composition and stone formation during treatment with acetazolamide. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21: 225-8.
  44. Dell'Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 77 (6): 958-64.
  45. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(8): 1765-73.
  46. Markowitz GS, Nasr SH, Klein P et al. Renal failure and acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Human Pathol* 2004; 35: 675-84.
  47. Lien HY. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? *Nature Clin Practice Nephrology* 2008; vol 4 no 11: 606-14.
  48. Dick WH, Lingeman JE, Preminger GM, et al. Laxative abuse as a cause for ammonium urate renal calculi. *J Urol.* 1990;143(2):244-7.
  49. Kim YG, Kim B, Kim MK, et al. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 2303-9.
  50. Garel L, Filiatrault D, Robitaille P. Nephrocalcinosis in Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1988; 2(3): 315-7.
  51. Alon US, Scagliotti D and Garola RE. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in infants with congestive heart failure treated with furosemide. *J Pediatr* 1994; 125(1): 149-51.
  52. Gimpel C, Krause A, Franck P et al. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int* 2010; 52(1): 51-6.
  53. Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, et al. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med* 2013; 173(5): 386-8.
  54. Chalmers AH, Cowley DM, McWhinney BC. Stability of ascorbate in urine: relevance to analyses for ascorbate and oxalate. *Clin Chem.* 1985; 31(10):1703-1705.
  55. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, et al. Total, dietary, and supplemental vitamin C intake and risk of incident kidney stones. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(3): 400-7.
  56. Gallagher N and Edwards FJ. The diagnosis and management of toxic alcohol poisoning in the emergency department: a review article. *Adv J Emerg Med* 2019; 3(3): e28.
  57. Khashayar Sakhaee, Naim M. Maalouf, and Bridget Sinnott. *Kidney Stones 2012: Pathogenesis, diagnosis and management.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1847-60.
  58. Baumgartner S, Yeh LT, Shen Z et al. The effect of lesinurad in combination with allopurinol on serum uric acid levels in patients with gout. *J Clin Pharmacol* 2018; 58(9): 1164-70.