

IN DEPTH REVIEW

# Urolitiasi del bambino: difficoltà diagnostiche



Angela La Manna<sup>1</sup>, Andrea Apicella<sup>1</sup>, Giovanni Cangiano<sup>2</sup>, Cesare Polito<sup>1</sup>

(1) Dipartimento di Pediatria, Seconda Università, Napoli

(2) Laboratorio di Patologia Clinica, PO Pellegrini ASL NA1, Napoli

## Abstract

L'urolitiasi pediatrica è in aumento nei paesi industrializzati soprattutto a causa di abitudini alimentari errate. Il rilievo di sintomi suggestivi di urolitiasi in bambini con anomalie della composizione dell'urina predisponenti ai calcoli ma con ecografia e rx dell'addome in bianco negative, è circa 9 volte più frequente del rilievo di calcoli. Ciò può dipendere dalla limitata sensibilità di queste metodiche, dalla possibilità che i sintomi siano dovuti a cristalli non visualizzabili e che l'esame di imaging venga effettuato dopo l'emissione del calcolo. L'attenzione alla correttezza della raccolta delle urine è essenziale per la diagnosi eziologica. L'urolitiasi va sospettata in caso di storia familiare positiva e dolori addominali anche in assenza di sintomi urinari suggestivi come ematuria e disuria e, nei bambini più piccoli, anche se il dolore è diffuso a tutto l'addome.

Parole chiave: disuria, dolore addominale ricorrente, ematuria, urolitiasi, urolitiasi occulta

## Urolithiasis in children: diagnostic difficulties

The incidence of urolithiasis in children has been steadily increasing in developed countries mainly due to changes in dietary habits. The occurrence of symptoms suggestive of urolithiasis in children with urinary solute abnormalities predisposing to stone formation but with normal renal ultrasound and X-ray plain film is approximately 9 times higher than the occurrence of overt stone disease. This discrepancy may depend on several factors, for example: the limited sensitivity of these methods of imaging, the presence of urinary crystals that, while not detectable with imaging, injure bladder epithelium, in addition to imaging studies performed after the passage of calculi giving negative results. Correct technique during urine collection is also essential for diagnosis. Urolithiasis must be suspected in the face of abdominal pain – even central or diffuse pain in younger children – when there is a positive family history even though specific urinary symptoms such hematuria and dysuria may be lacking.

Key words: dysuria, hematuria, occult urolithiasis, recurrent abdominal pain, urolithiasis

## Introduzione

Le calcificazioni dell'apparato urinario comprendono l'urolitiasi, rappresentata da calcificazioni nelle cavità escrettrici renali e la nefrocalinosi, caratterizzata da calcificazioni a livello dei tubuli e del tessuto interstiziale con un tipico quadro iperocogeno all'ecografia. L'associazione di urolitiasi e nefrocalinosi suggerisce la presenza di un sottostante disturbo del metabolismo come l'iperossaluria primaria o l'acidosi tubulare renale.

Nell'infanzia i calcoli di più frequente riscontro sono quelli di ossalato di calcio (70-80%), seguiti da quelli di fosfato di calcio (15-20%), acido urico e struvite (5-10% ciascuno) e di cistina

(1-10%). I calcoli di ossalato e di fosfato di calcio sono quelli più densi e quindi facilmente rilevabili mediante studi di imaging. I calcoli di struvite e cistina, che contengono meno minerali, hanno una densità intermedia e possono essere più difficili da evidenziare, mentre i calcoli di acido urico o xantina sono radiotrasparenti ma visibili all'ecografia.

Il 10% delle persone soffre di almeno un episodio di urolitiasi nel corso della vita con un rischio di ricorrenza del 50-75% entro 10 anni [1]. L'incidenza di urolitiasi pediatrica è stata stimata pari al 10% di quella dell'adulto [2] ed è segnalata in aumento di 4 [3] o 5 [4] volte negli ultimi anni negli USA. L'aumento di incidenza di urolitiasi pediatrica riguarda soprattutto bambini di età scolare e adolescenti, il che suggerisce il prevalere di cause ambientali (sostanzialmente abitudini alimentari errate) rispetto a quelle genetiche.

La familiarità è presente in una percentuale elevata di bambini con urolitiasi (30-80%), maggiore nei paesi con un clima caldo come il nostro, che favorisce un ridotto volume urinario e la concentrazione dei soluti pro-litogeni [5] (full text), [6].

Le condizioni predisponenti all'urolitiasi sono le anomalie metaboliche, le abitudini alimentari, le infezioni urinarie, le anomalie strutturali delle vie urinarie che comportano stasi urinaria o infezioni (ostruzioni, reflusso vescico-ureterale, vescica neuropatica). Negli ultimi decenni la diagnosi prenatale delle uropatie ostruttive e la più tempestiva diagnosi delle infezioni urinarie ha fatto decrescere di molto il contributo delle ostruzioni e/o infezioni all'urolitiasi del bambino. Nei paesi industrializzati la tendenza all'aumento dei calcoli di ossalato e di fosfato di calcio, localizzati prevalentemente nel tratto urinario superiore, è probabilmente legata ad abitudini alimentari: eccesso di proteine e sodio, abitudine (particolarmente diffusa negli USA) ad assumere supplementazione di vitamine (tra cui la D) e calcio fuori pasto. Il calcio assunto ai pasti chela gli ossalati alimentari e ne riduce l'assorbimento intestinale: dato che gli ossalati hanno un potere litogenico molto maggiore del calcio, il calcio assunto coi pasti riduce la formazione di calcoli urinari di ossalato di calcio, mentre quello assunto fuori pasto aumenta il rischio di urolitiasi [7] (full text), [8] (full text). L'eccessivo intake di sodio sembra essere il principale imputato dell'aumentata incidenza di urolitiasi pediatrica nei paesi occidentali. Oltre alle abitudini alimentari di tutta la popolazione, sono sotto accusa i pasti preparati per il consumo a scuola che contengono spesso un eccesso di sodio. L'obesità può essere associata ad aumentata incidenza di urolitiasi attraverso una aumentata escrezione urinaria di acido urico e una riduzione del pH urinario che predispone alla cristallizzazione di acido urico che, a sua volta, può promuovere la enucleazione eterogenea di ossalato di calcio.

I calcoli vescicali rappresentano circa il 10% del totale e sono di solito associati ad infezioni urinarie ricorrenti, spesso in bambini con malformazioni vescicali o pregressi interventi di cistoplastica di ampliamento; si tratta di calcoli di struvite, che si formano in urine fortemente alcaline con elevate concentrazioni di ammonio prodotto da batteri produttori di ureasi (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Corynebacterium urealyticum*). Nei paesi in via di sviluppo invece i calcoli vescicali sono molto più frequenti ("endemic bladder stones") e correlati a fattori dietetici.

## Cause metaboliche di urolitiasi

Le principali cause di urolitiasi nel bambino sono riportate in tab.1.

Una causa metabolica è identificabile nel 75-85% dei bambini con urolitiasi [9] e quindi in ogni bambino va ricercata sistematicamente, allo scopo di identificare i fattori di rischio potenzialmente modificabili per la formazione di calcoli e di prevenire, con un adeguato

trattamento medico e dietetico, la ricorrenza dell'evento calcolotico e la crescita dei calcoli esistenti. Cio' è particolarmente importante per alcune condizioni genetiche come l'iperossaluria primaria o la cistinuria, in cui la diagnosi e il trattamento precoci possono influire significativamente sul decorso successivo.

### ***Ipercalciuria***

È riscontrabile nel 25-50% dei bambini con urolitiasi, isolata o in associazione ad altri fattori litogeni. L'ipercalciuria è di solito idiopatica, ereditaria o sporadica; più raramente è secondaria a ipercalcemia (intossicazione da vitamina D, iperparatiroidismo, s. di Williams), malattie tubulari (acidosi tubulare distale, malattia di Dent, s. di Bartter, nefrocalcinosi familiare con ipomagnesiemia e ipercalciuria), immobilizzazione prolungata, uso di farmaci (diuretici dell'ansa, antiepilettici come topiramato e zonisamide, ceftriaxone, indinavir), dieta chetogenica. Negli adulti l'ipercalciuria è stata spesso classificata in assorbitiva (da aumentato assorbimento intestinale) e renale (da ridotto riassorbimento tubulare), ma nei bambini tale differenziazione non è stata validata né da un punto di vista diagnostico né prognostico o terapeutico.

### ***Iperossaluria***

È rilevata nel 2-20% dei bambini con urolitiasi.

Si distingue in iperossaluria primaria, enterica e lieve idiopatica.

L'iperossaluria primaria è una rara malattia autosomica recessiva distinta in tipo I e tipo II. Il tipo I è caratterizzato da un deficit dell'enzima epatico alanina-gliossilato aminotransferasi (accumulo di gliossilato che viene ossidato a ossalato), risultante in un quadro precoce e severo di litiasi ossalica, nefrocalcinosi, insufficienza renale, e accumulo di ossalato in vari organi. Nel 30% dei casi la piridossina riduce la formazione di ossalato; negli altri casi il trapianto combinato fegato-rene è l'unica terapia efficace. Il tipo II è caratterizzato da un deficit di gliossilato-reduttasi epatica con minore tendenza alla formazione di calcoli e con funzione renale di solito conservata.

L'iperossaluria enterica consiste in un aumentato assorbimento intestinale di ossalato associato a malassorbimento di grassi nel corso di malattia infiammatoria cronica intestinale, celiachia, fibrosi cistica: nell'intestino gli acidi grassi liberi in eccesso legano il calcio sottraendolo all'ossalato, che di conseguenza sarà assorbito ed eliminato con le urine in eccesso.

L'iperossaluria lieve idiopatica può conseguire ad ingestione di alimenti ricchi di ossalato (mandorle, noccioline, cioccolata, tè verde, spinaci e altre verdure a foglia), o ad assunzione di acido ascorbico in eccesso o di calcio in difetto.

Dato che la prognosi delle tre forme di iperossaluria è molto diversa, è utile tenere a mente che solitamente l'iperossaluria lieve è caratterizzata da livelli di ossaluria tra 0,45 e 0,6, l'iperossaluria enterica tra 0,7 e 1 e l'iperossaluria primaria tra 1,5 e 3 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/die.

### ***Cistinuria***

Si tratta di un difetto autosomico recessivo del trasporto tubulare prossimale renale e intestinale di aminoacidi dibasici (cistina, ornitina, arginina, lisina), responsabile dell'1-10% dei casi di urolitiasi in età pediatrica. A causa della bassa solubilità della cistina al pH fisiologico delle urine, l'aumentata escrezione porta a una sovrassaturazione e alla formazione di calcoli. Può essere causata da mutazioni di due geni, SLC3A1 sul cromosoma 2 e SLC7A9 sul cromosoma 19 e, su questa base genetica, classificata in 2 tipi: tipo A (omozigosi per SLC3A1) e tipo B (omozigosi per SLC7A9), ma le differenze genetiche non corrispondono,

negli omozigoti, a differenze cliniche. E' possibile in circa il 25% dei pazienti trovare i caratteristici cristalli esagonali di cistina all'esame del sedimento urinario, specie sulla prima urina del mattino e fare un test di screening qualitativo colorimetrico al nitroprussiato, ma la diagnosi si fonda sul dosaggio della cistina urinaria. I calcoli di cistina sono radiopachi e quindi evidenti alla rx tradizionale in bianco, tanto che la diagnosi è talvolta un evento occasionale. I pazienti con cistinuria hanno una storia di calcolosi precoce, specie nei maschi, e ricorrente (nel 60% dei casi), con necessità quindi di numerose procedure chirurgiche.

### *Iperuricosuria*

A parte i casi di iperuricemia da lisi tumorale o di rare malattie genetiche come la s. di Lesh-Nyhan, l'iperuricosuria con formazione di calcoli di acido urico è associata al carico eccessivo di purine di una dieta ad alto contenuto proteico, che è responsabile anche di un basso pH urinario che riduce la solubilità dell'acido urico. Si ritrova nel 2-10% dei bambini con urolitiasi ed è spesso associata all'ipercalciuria. Va ricordato inoltre che l'acido urico favorisce la formazione spontanea dei cristalli di ossalato di calcio per cui l'iperuricosuria è associata alla litiasi da ossalato di calcio.

### *Ipocitraturia*

Il citrato è un inibitore naturale della nucleazione di ossalato e di fosfato di calcio, della crescita e dell'aggregazione dei cristalli. L'ipocitraturia può essere secondaria ad acidosi tubulare distale, bassi livelli di potassiemia, elevato contenuto proteico della dieta. Può essere associata all'ipercalciuria. La sua incidenza nell'urolitiasi pediatrica era stimata fino a pochi anni fa pari al 20-40%, ma in recenti casistiche è stata ritrovata con una frequenza pari o superiore all'ipercalciuria (42-58%). Il suo dosaggio è influenzato da stato prandiale, dieta, età e i dati pediatrici a riguardo sono scarsi.

Più cause possono operare insieme nel singolo paziente: ipercalcemia + iperossalaturia, ipocitraturia + ostruzione, ecc. Esiste normalmente nelle urine un equilibrio tra fattori favorenti (ridotto flusso urinario, ipercalcemia, iperuricemia, iperossaluria, cistinuria) e fattori inibenti la litogenesi (citrati, potassio, magnesio, pirofosfati, glicosaminoglicani, nefrocalcina). L'indice di sovrassaturazione valuta questo equilibrio e può quantificare il rischio di formazione di calcoli di un determinato tipo sulla base del pH e della concentrazione dei vari soluti presenti nelle urine. In effetti, un soggetto con calciuria elevata ma con ossalaturia bassa, citraturia elevata e flusso urinario adeguato (cioè con buon apporto di liquidi e assenza di ostruzione) può non formare mai calcoli, mentre uno con ipocitraturia isolata e ostruzione del tratto urinario può avere una calcolosi ricorrente.

Nel processo di litogenesi particolare importanza viene attribuita ai cristalli di fosfato di calcio che possono aumentare il rischio di calcoli di ossalato di calcio formandosi nella membrana basale delle anse sottili di Henle, fondendosi in placche interstiziali e venendo estruse attraverso l'urotelio delle papille renali dove possono formare un nidus per la formazione di cristalli di ossalato di calcio (placche di Randall).

Lo spettro di gravità dell'urolitiasi è molto ampio e va da casi del tutto asintomatici scoperti per caso a forme rare ma gravissime come l'iperossaluria primaria tipo I con un quadro precoce e grave di litiasi, nefrocalcosi, insufficienza renale e accumulo sistemico di ossalati. Infine, è frequente il rilievo di anomalie urinarie predisponenti all'urolitiasi (es. ipercalcemia) in soggetti con sintomi suggestivi quali ematuria, disuria, dolori addominali senza che si dimostrino calcoli agli studi di imaging.

I segni clinici di urolitiasi (tabella 2) variano con l'età. Le principali indagini per la diagnosi di urolitiasi sono riportate in tabella 3: va sottolineato che le tali indagini hanno un costo, economico e organizzativo, non indifferente [10]. Inoltre, per la valutazione metabolica

delle urolitiasi può essere necessaria più di una raccolta di urine delle 24 ore, a causa della variabilità dell'*intake* di liquidi e di nutrienti da un giorno all'altro e della conseguente escrezione urinaria di soluti [11].

## Difficoltà nella diagnosi per immagini

Solitamente la diagnostica per immagini dell'urolitiasi viene effettuata *dopo* l'insorgenza di sintomi suggestivi, quali dolore, ematuria, disuria che sono secondari al passaggio di calcoli o loro frammenti lungo le vie urinarie fino all'espulsione con le urine. Non deve perciò meravigliare che la diagnostica per immagini possa essere negativa alla prima osservazione e mostrare calcoli mesi o anni dopo, quando essi si sono riformati [12] (full text). Una lieve pielectasia può essere espressione dell'atonia post-colica delle vie urinarie, conseguente al passaggio di calcoli o loro frammenti e far sospettare la diagnosi. È stata anche ipotizzata la possibilità che il passaggio di microcristalli possa causare un danno dell'epitelio delle vie urinarie con insorgenza di ematuria o dolore senza che all'*imaging* sia identificabile un calcolo vero e proprio [13]. L'ecografia è la metodica di scelta per identificare e monitorare l'urolitiasi, data la sua elevata specificità (100%) e sensibilità (75-90%), la disponibilità e il basso costo. I calcoli ureterali, rispetto a quelli renali e vescicali, possono essere difficili da identificare con l'ecografia (sensibilità 40-60%), ma una concomitante idronefrosi o idroureteronefrosi può aiutare nella individuazione della sede del calcolo. La TC senza mezzo di contrasto è più accurata dell'ecografia nel rilievo dei calcoli ureterali [14], [15] ma comporta costi economici e somministrazione di quantità non irrilevante di radiazioni, il che nei bambini e in una condizione come l'urolitiasi frequente e ricorrente, rappresenta un limite importante. Inoltre i calcoli non visti all'ecografia ma solo alla TC sono piccoli (media 2,3 mm - range 1-6) [15] per cui l'impatto clinico della maggiore sensibilità della TC in genere non è rilevante. Pertanto, una TC spirale senza m.d.c. andrebbe riservata a pazienti con forte sospetto clinico di calcolosi ed esame ecografico non diagnostico, a pazienti severamente obesi in cui gli echi possono penetrare nei tessuti molli in misura insufficiente per una ade-

Tabella 2. Segni clinici di urolitiasi.

Irritabilità, agitazione motoria, vomito, pianto immotivato (nei lattanti)
Disuria, aumento della frequenza minzionale
Ematuria
Dolori addominali (acuti, subacuti, ricorrenti), al fianco nei più grandi, diffusi a tutto l'addome nei più piccoli
Infezioni urinarie

Tabella 3. Diagnostica dell'urolitiasi.

Storia familiare; storia clinica; dieta; apporto di liquidi; farmaci Esame urine + microscopia (cristalluria patognomica nella cistinuria) Urinocoltura se sospetto clinico o segni urinari
Calcio, acido urico, ossalato, citrato, cistina, magnesio (se ipomagnesiemia), creatinina su urine 24 h a dieta libera Calcio/creatinina, urico/creatinina ecc. su urine estemporanee (se non ottenibile raccolta urine 24 h)
Calcemia, fosforemia, sodiemia, potassiemia, bicarbonatemia, uricemia, magnesemia, fosfatasemia alcalina, PTH (se ipercalcemia)
Analisi chimico-fisica del calcolo (se emesso e disponibile)
Ecografia
Uso non routinario: RX in bianco addome - TC - urografia

guata visualizzazione o a quelli con grave scoliosi in cui non sia reperibile una finestra acustica valida.

Anche la rx dell'addome in bianco non è raccomandata per la diagnostica iniziale della calcolosi, a causa della sua bassa sensibilità e della dose di radiazioni somministrata.

L'urografia è ormai obsoleta nella pratica clinica, essendo efficacemente sostituita da ecografia e TC e non è comunque un esame raccomandato per la diagnostica; in alcuni centri viene eseguita per definire la morfologia caliceale nei pazienti in attesa di nefrolitotomia percutanea o di litotrissia extracorporea.

La risonanza magnetica (UroRM) sta assumendo un ruolo di importanza crescente nella diagnostica e nella gestione di molte uropatie ma al momento non offre particolari vantaggi nella diagnostica dell'urolitiasi, anche se potrebbe essere utile in caso di forte sospetto e di ecografia non diagnostica e fornire dettagli anatomici, senza fornire radiazioni; tuttavia la scarsa disponibilità, la necessità di sedazione nei piccoli e l'assenza di comparazione con ecografia e TC, al momento ne limitano l'uso.

L'ecografia è l'esame di scelta anche per la identificazione dei microcalcoli (figura 1), termine utilizzato per descrivere degli spot iperecogeni endocaliceali di diametro <3 mm, solitamente privi di cono d'ombra posteriore, ma spesso accompagnati da un caratteristico artefatto "a coda di cometa" dovuto a riverberazioni interne causate dalle strutture di piccole dimensioni, e da uno scintillio che si sviluppa al color-Doppler in corrispondenza della concrezione ("twinkling sign"). I microcalcoli sono stati riscontrati frequentemente in bambini con ipercalciuria, ipocitraturia o/e iperuricosuria e possono suggerire una diatesi litiasica anche in assenza di calcoli [16], [17], [18], [19]. Va tuttavia considerato che altri studi hanno più raramente rilevato microcalcoli [18], [19]. Ciò può dipendere dal fatto che il loro reperto può essere osservatore- e/o strumentazione- dipendente, con il rischio sia di falsi positivi che di falsi negativi. Questi elementi rendono conto dello scetticismo con cui parte degli esperti guarda alla diagnosi di microlitiasi [20].

## Difficoltà nella diagnosi etiologica

Un basso volume urinario (inferiore a 20 ml/k/die) generalmente secondario a un ridotto apporto di liquidi è fra le più comuni cause/concause di litiasi urinaria. Una etiologia metabolica (ipercalciuria, ipocitraturia, ecc.) è rilevabile nella maggior parte dei casi; nei rimanenti (volume urinario adeguato, assenza di anomalie metaboliche e di stasi urinaria, infezioni urinarie ricorrenti), si parla di urolitiasi idiopatica. E' possibile che, in quest'ultima condizione, l'anomalia riguardi non un singolo fattore ma l'effetto combinato di più fattori, ciascuno dei quali può rimanere nel range normale. Questo effetto combinato può essere quantizzato attraverso l'indice di sovrasaturazione che valuta il rischio di cristallizzazione, la cui validazione certa, però, non è stata ancora ottenuta in età pediatrica [21], [22], [23].

Il dosaggio dell'escrezione urinaria dei vari soluti in 24 ore (tabella 4) è il metodo migliore per diagnosticare una anomalia metabolica. Tuttavia, esso può essere effettuato solo nel bambino continente e richiede attenzione a molti particolari. La raccolta dovrebbe essere eseguita a casa, alla dieta usuale, a distanza dall'eventuale colica e senza l'assunzione di farmaci. Per esempio, dopo l'emissione o il rilievo eco o radiografico di un calcolo, viene di solito raccomandato di aumentare l'apporto di liquidi, mentre durante la raccolta delle urine di 24 ore l'apporto di liquidi e la dieta debbono rispecchiare le reali abitudini. La prima urina emessa al risveglio va eliminata dalla raccolta e la prima dell'indomani va inclusa. E' necessario raccomandare al risveglio mattutino un completo svuotamento della vescica, che contiene le urine prodotte durante tutta la notte. Uno svuotamento non completo

può falsare di molto il computo dell'escrezione dei soluti nelle 24 ore: in difetto, se parte delle urine della notte precedente la fine della raccolta rimane in vescica, in eccesso se non si svuota completamente la vescica all'inizio della raccolta. La correttezza e completezza della raccolta sono garantite da una creatininuria nel range normale (15-25 mg/kg/die): valori inferiori a 15 suggeriscono che la raccolta è in difetto, valori superiori a 25 che è in eccesso.

Nei bambini non continenti, in cui è difficile ottenere una raccolta di urine delle 24 ore, si utilizza il calcolo del rapporto soluto/creatinina urinaria su un campione estemporaneo (tabella 4).

## Difficoltà nella diagnosi clinica

La tabella 3 riporta le principali indagini da effettuare nel sospetto di urolitiasi. Tuttavia, il problema principale – squisitamente clinico – che il medico si trova ad affrontare nella pratica è quando sospettare l'urolitiasi.

La classica colica renale con dolore al fianco irradiato all'inguine, ematuria, stranguria e disuria non sempre si riscontra nel bambino con urolitiasi. L'ematuria e la disuria sono sintomi che direttamente richiamano l'attenzione sull'apparato urinario, ma sono tutt'altro che costanti nei bambini con urolitiasi. Inoltre, ematuria e disuria non sono necessariamente concomitanti al dolore: meno della metà dei bambini con urolitiasi e dolore alla palpazione dell'addome presenta ematuria o disuria al momento della visita [12] (full text). L'incostanza di ematuria e disuria nei bambini con calcoli urinari è un dato conosciuto da



**Figura 1.**  
Microlitiasi caliceale renale.

tempo. Tuttavia, è necessario sottolineare questo aspetto perchè nella percezione diffusa – e nella pratica corrente – l'assenza di ematuria e disuria in bambini con dolore addominale tende a far escludere problemi urinari. In effetti, anche nella letteratura scientifica [24] così come nelle linee guida del Rome III Committee for Functional Gastrointestinal Disorders [25], l'origine urologica del dolore addominale viene esclusa semplicemente sulla base di esame di urina e urinocoltura “normali” e sull'assenza di “chiari segni genitourinari”.

La percezione del dolore urologico nei bambini più piccoli aggiunge un altro elemento di confusione. La percezione del dolore di origine urologica è prevalentemente centro-addominale o diffusa a tutto l'addome fino all'età di 8 anni, quando la localizzazione del dolore al fianco comincia a essere percepita con nettezza [12] (full text). Ciò può riflettere lo sviluppo della discriminazione sensoriale del bambino, con l'acquisizione dello schema corporeo intorno all'età di 8 anni [26]. Quando il dolore addominale è centrale/diffuso e non è associato a disuria o ematuria, evenienza che si verifica in un terzo dei pazienti di età < 8anni con dolori addominali ricorrenti (DAR) e urolitiasi [12] (full text), può essere confuso con i DAR funzionali gastrointestinali che rappresentano un problema molto comune in pediatria, po-

Tabella 4. Valori normali di escrezione urinaria dei soluti.

Soluti	Età	Urine estemporanee soluto/creatinina		Urine 24 h (tutte le età)
		mg/mg	mol/mol	
CALCIO	0-6 mesi	<0,8	<2	≤4 mg/kg (<0,1 mmol)
	7-12 mesi	<0,6	<1,5	
	1-3 anni	<0,53	<1,5	
	3-5 anni	<0,39	<1,1	
	5-7 anni	<0,28	<0,8	
	>7 anni	<0,21	<0,6	
OSSALATO	0-6 mesi	<0,26	<0,36	<45 mg/1,73 m <sup>2</sup> (<0,5 mmol)
	7-24 mesi	<0,11	<0,17	
	2-5 anni	<0,08	<0,09	
	5-14 anni	<0,06	<0,08	
	>16 anni	<0,03	<0,04	
CITRATO *	0-5 anni	>0,42	>0,25	>365 mg/1,73 m <sup>2</sup> (>1,9 mmol) [maschi]
	>5 anni	>0,25	>0,15	>310 mg/1,73 m <sup>2</sup> (>1,6 mmol) [femmine]
ACIDO URICO **	<1 anno	<2,2	<1,5	<815 mg/1,73 m <sup>2</sup> (<486 mmol)
	1-3 anni	<1,9	<1,3	
	3-5 anni	<1,5	<1	
	5-10 anni	<0,9	<0,6	
	>10 anni	<0,6	<0,4	
MAGNESIO	>2 anni	>0,13	>0,63	>0,8 mg/kg (>0,04 mmol)
CISTINA	<10 anni	<0,07		<13 mg/1,73 m <sup>2</sup> (<55 μmol)
	>10 anni			<48 (<200 μmol)
	adulti			<60 (<250 μmol)

\* dati limitati nei bambini; valori variabili riportati nei maschi adulti

\*\* se disponibile creatininemia si può utilizzare per i bambini di età >2 anni l'equazione: uricuria (mg/dl) × creatininemia (mg/dl) / creatininuria (mg/dl) – valori normali <0,56 mg/dl GFR



tendo arrivare ad interessare fino al 19% della popolazione pediatrica generale [27]. Tuttavia, la bassa frequenza delle crisi dolorose nei bambini con DAR da urolitiasi (4-9 volte inferiore) rispetto a quelli con DAR di origine gastrointestinale può essere un elemento distintivo tra le due condizioni [28].

L'incostanza di ematuria e disuria, la localizzazione centrale/diffusa del dolore addominale nei bambini piccoli ed il mancato rilievo di calcoli alle indagini eco o radiografiche praticate dopo la crisi di dolore possono concorrere alla mancata individuazione dell'origine urologica del dolore. Non meraviglia, perciò, che quasi un terzo dei bambini con DAR e urolitiasi sia stato ricoverato almeno una volta in precedenza per dolori addominali, sottoposto ad esami non risolutivi e talora invasivi, e che la percentuale di appendicectomia in questo gruppo sia più di 10 volte maggiore che nella popolazione pediatrica generale [12] (full text).

Un'altra categoria particolare è quella dei lattanti (bambini di età inferiore a 2 anni) in cui in un'elevata percentuale di casi l'urolitiasi è apparentemente asintomatica ed i sintomi sono spesso aspecifici; infatti il sintomo più frequente in tale fascia di età è riportato essere l'agitazione motoria (13-40%), seguita da ematuria e vomito ed è più frequente che nelle età successive l'associazione con l'infezione urinaria e con anomalie urinarie, specie reflusso vescico-ureterale [29].

## Urolitiasi "occulta"

Moore e il suo gruppo [13], [30] hanno riportato per primi che l'iper calciuria idiopatica – che è una delle più comuni cause metaboliche di urolitiasi – è nei bambini più spesso causa di "non-stone clinical complaints", cioè di segni clinici come ematuria, disuria, dolori addominali non associati a calcoli rilevabili, piuttosto che di urolitiasi conclamata. Studi successivi [16], [17], [31], [32], [33] hanno riportato che circa il 90% dei bambini con iper calciuria o/e iperuricuria idiopatica sintomatica non presenta calcoli al momento della diagnosi, ma più del 10% di essi ne forma entro i successivi 6 mesi - 4 anni. La presenza di microcalcoli enfatizzata da alcuni [16], [19], anche se guardata con scetticismo da altri [20], la possibilità di danno all'epitelio delle vie urinarie causato da microcristalli non visualizzabili [13], [30] e la ovvia negatività di un esame eco o radiografico praticato dopo la colica o/e la macroematuria conseguenti all'emissione di un calcolo, possono tutte concorrere a spiegare l'evenienza di una urolitiasi "occulta". Quali che siano i più plausibili meccanismi e spiegazioni, rimane il fatto che fra i bambini con sintomi di urolitiasi ed anomalie della composizione urinaria che possono portare alla formazione di calcoli, il numero di quelli in cui non si rilevano calcoli è molto maggiore (approssimativamente di 9 volte) di quello dei bambini con urolitiasi conclamata. [16], [17], [30], [33].

Nei bambini con sintomi/segni di urolitiasi e anomalie metaboliche predisponenti all'urolitiasi si osserva un progressivo e significativo aumento dell'età alla diagnosi a partire dal gruppo con ecografia dell'apparato urinario negativa al gruppo con microcalcoli e a quello con calcoli veri e propri [28]. Ciò può riflettere la progressiva deposizione dei cristalli indicando un *continuum* che conduce alla formazione di calcoli veri e propri con il passare del tempo. Inoltre, le caratteristiche cliniche dei bambini con urolitiasi occulta sono simili a quelle dei bambini con urolitiasi conclamata: elevata familiarità per calcoli urinari, incostanza di ematuria e disuria, prevalente percezione centro-addominale o diffusa del dolore nei bambini di età < 8 anni, alta prevalenza di appendicectomia e di precedenti ricoveri o accessi in pronto soccorso non risolutivi [28], [34]. Infine, i bambini con DAR e urolitiasi occulta hanno una frequenza di episodi dolorosi simile a quella dei bambini con urolitiasi conclamata e 4-9 volte inferiore a quella dei bambini con DAR gastrointestinali funzionali o organici [28]. Nei pazienti con urolitiasi le crisi di dolore, così come l'ematuria e la disuria,

conseguono verosimilmente alla mobilitazione di calcoli o loro frammenti. Pertanto non è sorprendente che questi sintomi siano largamente intermittenti o sporadici. In effetti, la frequenza mediana dei DAR nei bambini con urolitiasi manifesta o occulta è inferiore a 4 episodi al mese [28], una frequenza che è addirittura considerata indice di risposta clinica al trattamento dei DAR funzionali gastrointestinali [35]. Va ricordato che in alcune casistiche selezionate circa il 50% dei “*non-stone clinical complaints*” è rappresentato da DAR [13], [36].

Poiché l'urolitiasi conclamata è spesso associata a eventi clinici e a rischi importanti, una valutazione metabolica e di *imaging* completa e un successivo *follow-up* sono senza dubbio indicati nei casi in cui il calcolo è stato identificato o recuperato nelle urine. Dubbi sui vantaggi di una valutazione estesa e di un *follow-up* successivo sono invece legittimi in caso di urolitiasi occulta. Inoltre, data la problematicità della diagnosi di microcalcoli [20] rimane il problema formale se considerare la microlitiasi come urolitiasi “occulta” o conclamata. Provvedimenti semplici come l'aumento dell'apporto di liquidi (1,5-2 l/m<sup>2</sup>/die) e di citrati (citrato di potassio e succo di limone) e la riduzione dell'assunzione di sodio e di ossalati con la dieta, sono raccomandabili alla grande maggioranza dei bambini con urolitiasi manifesta e “occulta”. Tuttavia, sebbene i bambini con urolitiasi occulta possano essere a rischio di formare calcoli nel tempo [16], [17], [31], [33], non esistono studi a lungo termine che dimostrino l'utilità della diagnosi precoce nella prevenzione di questi rischi potenziali. Attualmente, il principale vantaggio che il paziente può ricavare dalla diagnosi di urolitiasi occulta consiste nel dare una spiegazione a sintomi talora allarmanti, evitando ricoveri e procedure inutili e talora invasive. Tuttavia, data la frequenza di sintomi quali ematuria, disuria e dolori addominali nella popolazione pediatrica generale e dato che nel 20-30% di soggetti con questi sintomi sono rilevate anomalie urinarie predisponenti all'urolitiasi [37], [38], [39] (full text), il vantaggio di una diagnosi chiarificatrice può essere rilevante.

## Conclusione

La storia familiare positiva rappresenta un importante fattore di rischio per urolitiasi sia nell'adulto che nel bambino e la bassa frequenza delle crisi dolorose nei bambini con DAR distingue nettamente i soggetti con DAR gastrointestinali funzionali da quelli con urolitiasi manifesta e “occulta”. Questi elementi anamnestici possono aiutare molto a ridurre il rapporto costo/beneficio di una indagine mirata all'urolitiasi.

La ricerca di urolitiasi e delle anomalie metaboliche predisponenti è indicata in prima battuta:

1. nei bambini con ematuria non glomerulare (con eritrociti urinari a contorni regolari) o/e disuria che non presentino infiammazione dei genitali esterni;
2. nei bambini con dolore al fianco/lombare ma anche in quelli con dolori addominali acuti-subacuti o con DAR poco frequenti (4 o meno giorni al mese), ma di intensità tale da influire sulla normale attività e con storia familiare di urolitiasi anche in assenza di ematuria o disuria e – in quelli con meno di 8 anni – anche se il dolore è centrale o diffuso a tutto l'addome.

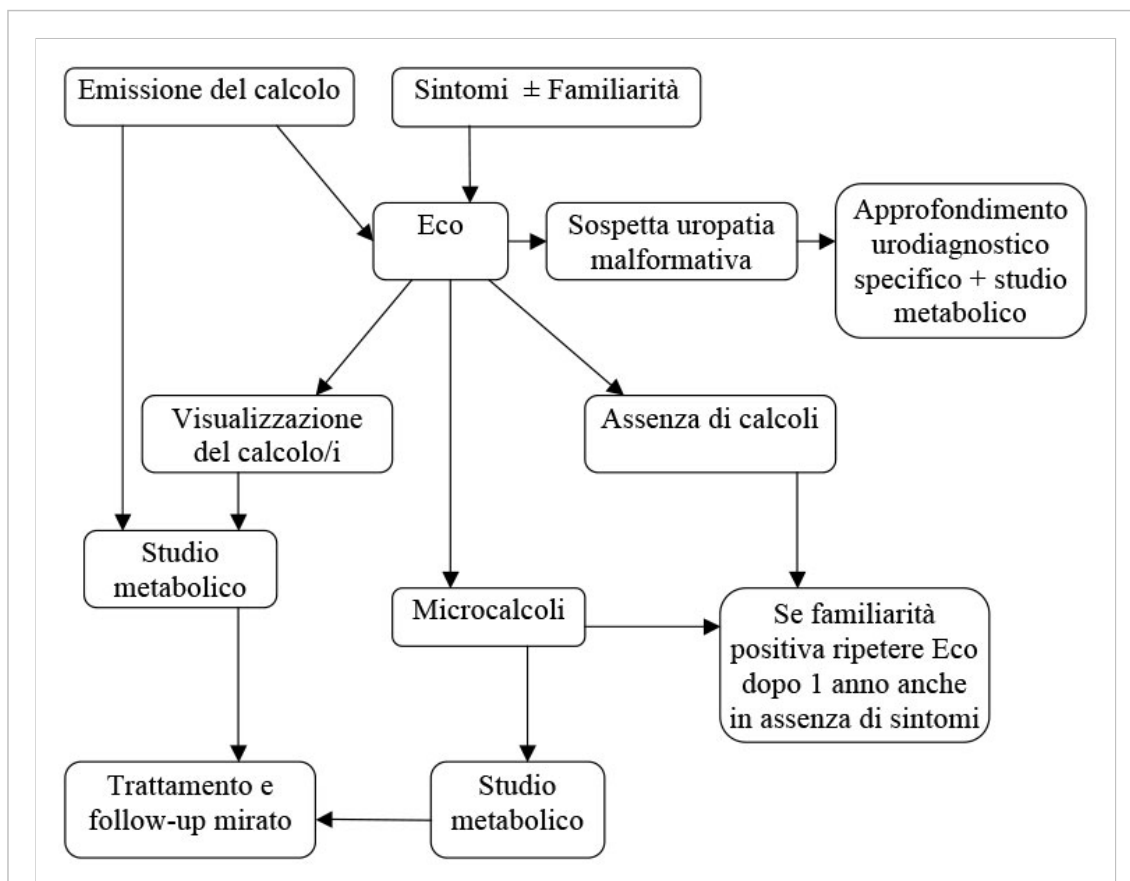
Quando c'è una storia familiare positiva, anche il lattante con sintomi aspecifici (agitazione motoria o vomito) dovrebbe fare una ecografia.

Infine, va tenuto presente che in molti bambini con urolitiasi conclamata l'ecografia eseguita subito dopo i sintomi associati all'espulsione di calcoli o frammenti può essere negativa e può mostrare calcoli solo successivamente, quando questi si sono riformati. Pertanto appare ragionevole ripetere una ecografia a distanza di 1-2 anni anche nei bambini con urolitiasi “occulta” per valutare la comparsa/ricomparsa di calcoli.

Una flow chart diagnostica basata su queste considerazioni è riportata in figura 2.

*Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.*

*Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.*



**Figura 2.**  
Approccio diagnostico all'urolitiasi del bambino.

**Tabella 1.** Principali cause di urolitiasi nel bambino.

Ipercalciuria	25-50%
Iperossaluria	2-20%
Cistinuria	1-10%
Iperuricosuria	2-10%
Ipocitraturia	20-58%
Ridotto flusso urinario (<20 ml/kg/24 ore) /stasi (ostruzione, ridotto apporto idrico, temperature elevate)	
Infezioni urinarie	

da: VanDervoort [3], Miliner [40], Kovacevic [41]

## Bibliografia

- [1] Resnick MI, Persky L Summary of the National Institutes of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases conference on urolithiasis: state of the art and future research needs. *The Journal of urology* 1995 Jan;153(1):4-9
- [2] Hesse A Reliable data from diverse regions of the world exist to show that there has been a steady increase in the prevalence of urolithiasis. *World journal of urology* 2005 Nov;23(5):302-3
- [3] VanDervoort K, Wiesen J, Frank R et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *The Journal of urology* 2007 Jun;177(6):2300-5
- [4] Sas DJ, Hulseley TC, Shatat IF et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *The Journal of pediatrics* 2010 Jul;157(1):132-7
- [5] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. Family history and risk of kidney stones. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1997 Oct;8(10):1568-73 (full text)
- [6] Polito C, La Manna A, Nappi B et al. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2000 Oct;14(12):1102-4
- [7] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *The New England journal of medicine* 1993 Mar 25;328(12):833-8 (full text)
- [8] Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *The New England journal of medicine* 2002 Jan 10;346(2):77-84 (full text)
- [9] Hoppe B, Kemper MJ Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010 Mar;25(3):403-13
- [10] Alon US, Zimmerman H, Alon M et al. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2004 May;19(5):516-20
- [11] Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR et al. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *The Journal of urology* 2002 Apr;167(4):1607-12
- [12] Polito C, La Manna A, Signoriello G et al. Recurrent abdominal pain in childhood urolithiasis. *Pediatrics* 2009 Dec;124(6):e1088-94 (full text)
- [13] Moore ES Hypercalciuria in children. *Contributions to nephrology* 1981;27:20-32
- [14] Palmer JS, Donaher ER, O'Riordan MA et al. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. *The Journal of urology* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1413-6
- [15] Passerotti C, Chow JS, Silva A et al. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. *The Journal of urology* 2009 Oct;182(4 Suppl):1829-34
- [16] Polito C, La Manna A, Cioce F et al. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2000 Dec;15(3-4):211-4
- [17] La Manna A, Polito C, Marte A et al. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. *Pediatrics* 2001 Jan;107(1):86-90
- [18] Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB et al. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2007 Sep;22(9):1291-5
- [19] Escribano J, Balaguer A, Martin R et al. Childhood idiopathic hypercalciuria--clinical significance of renal calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2004;38(5):422-6
- [20] Alon US, Berenbom A Idiopathic hypercalciuria of childhood: 4- to 11-year outcome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2000 Sep;14(10-11):1011-5
- [21] DeFoor W, Asplin J, Jackson E et al. Urinary metabolic evaluations in normal and stone forming children. *The Journal of urology* 2006 Oct;176(4 Pt 2):1793-6
- [22] Porowski T, Zoch-Zwierz W, Konstantynowicz J et al. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2008 Jul;23(7):1123-8
- [23] Sikora P, Zajackowska M, Hoppe B et al. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2009 Oct;24(10):1997-2003
- [24] Weydert JA, Ball TM, Davis MF et al. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 2003 Jan;111(1):e1-11
- [25] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1527-37
- [26] Savedra MC, Tesler MD, Holzemer WL et al. Pain location: validity and reliability of body outline markings by hospitalized children and adolescents. *Research in nursing & health* 1989 Oct;12(5):307-14
- [27] Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ et al. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *The American journal of gastroenterology* 2005 Aug;100(8):1868-75
- [28] Polito C, Apicella A, Marte A et al. Clinical presentation and metabolic features of overt and occult urolithiasis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2012 Jan;27(1):101-7
- [29] Güven AG, Koyun M, Baysal YE et al. Urolithiasis in the first year of life. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010 Jan;25(1):129-34
- [30] Heiliczner JD, Canonigo BB, Bishof NA et al. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatric clinics of North America* 1987 Jun;34(3):711-8
- [31] Stapleton FB Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney international* 1990 Feb;37(2):807-11
- [32] Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB et al. Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *American journal of diseases of children (1960)* 1991 Oct;145(10):1204-7
- [33] Cattini Perrone H, Bruder Stapleton F, Toporovski J et al. Hematuria due to hyperuricosuria in children: 36-month follow-up. *Clinical nephrology* 1997 Nov;48(5):288-91

[34] Polito C, Marte A, La Manna A et al. Appendectomy in children with hypercalciuria/hyperuricosuria. *Journal of pediatric urology* 2005 Aug;1(4):279-82

[35] Ball TM, Weydert JA Methodological challenges to treatment trials for recurrent abdominal pain in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2003 Nov;157(11):1121-7

[36] Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES et al. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2001 Jun;90(6):643-8

[37] Bergstein J, Leiser J, Andreoli S et al. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children.

*Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2005 Apr;159(4):353-5

[38] Parekh DJ, Pope JC IV, Adams MC et al. The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *The Journal of urology* 2000 Sep;164(3 Pt 2):1008-10

[39] Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A et al. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2010 Jul;21(4):673-7 (full text)