

ARTICOLI ORIGINALI

Calcolosi uratica



Pietro Manuel Ferraro¹, Giovanni Gambaro¹

(1) *Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Policlinico Universitario Columbus-Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore*

Corrispondenza a: Pietro Manuel Ferraro, MD; Divisione di Nefrologia, Università Cattolica del Sacro Cuore Via G. Moscati 31, 00168 Roma; Tel:+39 6 3503 373 Fax:+39 6 3503 428 Mail: pietromanuel.ferraro@rm.unicatt.it

Abstract

La calcolosi renale è una condizione frequente nella popolazione generale. Il 5-10% circa dei calcoli renali è costituito da acido urico, ma la prevalenza della calcolosi uratica aumenta significativamente in pazienti affetti da obesità, diabete mellito o sindrome metabolica. Nella patogenesi della calcolosi uratica gioca un ruolo chiave la presenza di una eccessiva acidificazione urinaria, che aumenta il rischio di precipitazione urinaria di sali di acido urico. Una eccessiva presenza di acido urico nelle urine, secondaria ad aumentati livelli circolanti o a difetti tubulari, può contribuire alla patogenesi. I capisaldi della prevenzione delle recidive di calcolosi uratica comprendono interventi mirati alla espansione del volume urinario e all'alcalinizzazione delle urine.

Parole chiave: acido urico, malattie renali, urolitiasi

Uric acid nephrolithiasis

Nephrolithiasis is a common condition in the general population. About 5-10% of all kidney stones is composed of uric acid, but the prevalence of uric acid stones significantly increases among patients with obesity, diabetes or metabolic syndrome. A key role in the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis is played by excessive urinary acidification, which increases the risk of precipitation of uric acid salts in the urine. An excessive presence of uric acid in the urine, due to increased circulating levels or tubular defects, might contribute to the pathogenesis. The cornerstones of prevention of recurrences of uric acid stones include interventions aimed at expanding urine volume and alkalinizing the urine.

Key words: kidney diseases, uric acid, urolithiasis

Epidemiologia

La calcolosi renale costituisce una patologia frequente e in apparente aumento, con una prevalenza stimata nella popolazione italiana pari a circa l'8%. [1] Sebbene i sali di calcio rappresentino il costituente più frequente dei calcoli renali, una percentuale rilevante di questi è costituita da acido urico, che rappresenta il 5-10% di tutte le forme di calcolosi. [2] [3] La prevalenza della calcolosi da acido urico varia però in base a fattori come età, sesso, razza/etnia e comorbidità. In particolare, in alcune serie è stato riportato come la prevalenza di calcoli di acido urico sia circa doppia in soggetti di età superiore a 65 anni rispetto a pazienti più giovani e tripla nei maschi rispetto alle femmine; [4] inoltre, la prevalenza di calcolosi

da acido urico raggiunge il 60% in alcune etnie come la Hmong, [5] suggerendo, insieme alla identificazione di un locus di suscettibilità, [6] (full text) una componente genetica alla base di questa condizione. Un aspetto chiave della patogenesi della calcolosi da acido urico è la elevata frequenza in soggetti affetti da diabete mellito, obesità e sindrome metabolica, in cui può raggiungere fino al 60% di tutte le forme di calcolosi. [7] Considerato l'aumento di incidenza di tali condizioni nei Paesi occidentali e la relativa carenza di dati composizionali recenti, è ipotizzabile che la reale proporzione di calcoli di acido urico sia in realtà superiore a quella stimata. La frequenza di calcolosi uratica aumenta infine in presenza di patologie caratterizzate da elevati livelli circolanti di acido urico, come disordini mieloproliferativi e gotta. Anche i soggetti affetti da rene policistico dell'adulto tendono a formare con frequenza calcoli di acido urico. [8]

Patogenesi

La patogenesi della calcolosi uratica è tuttora non completamente compresa. A differenza di quanto comunemente ritenuto, il principale meccanismo responsabile della formazione di calcoli di acido urico non è rappresentato da una eccessiva escrezione urinaria di acido urico, bensì da un'abnorme acidità urinaria, che è infatti un reperto frequente in soggetti affetti da diabete mellito, obesità e sindrome metabolica. Oltre all'acidità urinaria, gli altri due fattori che si ritengono alla base della calcolosi uratica sono lo scarso volume urinario e l'aumentata escrezione urinaria di acido urico.

Metabolismo dell'acido urico

L'acido urico è un prodotto del metabolismo delle purine, che origina primariamente nel fegato ad opera dell'enzima xantina deidrogenasi (XDH). In molti organismi, l'acido urico rappresenta un metabolita intermedio e viene degradato ad allantoina per mezzo dell'enzima uricasasi; nell'uomo, invece, tale enzima non è attivo, pertanto l'acido urico costituisce il prodotto finale del metabolismo purinico. La sua rimozione dal circolo avviene per il 30% circa attraverso secrezione intestinale e successiva degradazione batterica (uricolisi intestinale), e per il 60-70% per eliminazione renale.

L'acido urico viene liberamente filtrato a livello glomerulare: la sua concentrazione nell'ultrafiltrato è pertanto sovrapponibile a quella plasmatica. Nel segmento S1 del tubulo prossimale avviene il riassorbimento di circa il 99% del carico filtrato di acido urico, attraverso il trasportatore URAT1, [9] mentre nel segmento S2 avviene la secrezione attraverso i trasportatori dei cationi organici OAT1 e OAT3 e il trasportatore URAT. Come risultato finale, circa il 10% del carico filtrato viene riassorbito a livello tubulare.

Fisiopatologia della calcolosi uratica

L'acido urico ($C_5H_4N_4O_3$) è un acido debole con due ioni idrogeno scambiabili, con $pK_{a1} \approx 5.4$ e $pK_{a2} \approx 10.3$ (la seconda costante di dissociazione non ha importanza fisiologica). Nel range, strettamente regolato, di pH plasmatico, il 99% circa del pool totale di acido urico si trova in forma di anione urato, mentre l'elevata variabilità del pH urinario fa sì che a pH urinari acidi la concentrazione di acido urico indissociato, molto meno solubile dell'anione urato, aumenti con un relativo aumento del rischio di precipitazione e formazione di cristalli. Per questo motivo, come esposto in precedenza, il principale fattore di rischio per la formazione di calcoli di acido urico è rappresentato dall'acidità urinaria piuttosto che dalla entità dell'uricosuria (Figura 1). Una caratteristica costante dei pazienti affetti da calcolosi uratica idiopatica è infatti la presenza di pH urinari persistentemente bassi, a fronte di escrezioni urinarie di acido urico nei limiti di normalità. [10] (full text) I meccanismi fisiologici di acidi-

ficazione urinaria prevedono la secrezione di ioni idrogeno nel tubulo prossimale per azione dello scambiatore sodio-idrogeno 3 (NHE3) e nel tubulo distale tramite una pompa ATP-asi. Gli ioni idrogeno secreti nel lume tubulare vengono sequestrati dal legame con acidi deboli come i fosfati o si complessano con l'ammoniaca secreta nel tubulo prossimale formando ione ammonio; entrambi questi processi contribuiscono al buffering degli ioni idrogeno nel lume tubulare consentendone l'ulteriore escrezione.

I meccanismi alla base della formazione di urine inappropriatamente acide nei soggetti affetti da calcolosi uratica non sono tuttora noti; molti studi che hanno riportato livelli di pH urinario più bassi in questi pazienti rispetto a soggetti non affetti non prendevano in considerazione eventuali differenze in termini di apporto di acidi nella dieta, variabile che rappresenta un importante determinante dell'acidità urinaria. [11] [12] [13] [14] Uno studio condotto su pazienti affetti da calcolosi uratica e controlli sani in dieta fissa ha comunque messo in evidenza come questi pazienti, a parità di carico acido ingerito con la dieta, eliminino con le urine meno acidità sotto forma di ioni ammonio con un aumento compensatorio dell'eliminazione di acidità titolabile. In questi pazienti, inoltre, alla somministrazione acuta di un carico acido seguiva una ridotta escrezione di ioni ammonio. Queste evidenze suggeriscono un'alterazione del processo di ammoniagenesi e spiegherebbero l'associazione epidemiologica tra calcolosi uratica e condizioni come diabete mellito e sindrome metabolica, caratterizzate da insulino-resistenza e accomunate da un pH urinario eccessivamente acido. L'insulino-resistenza, frequente nei pazienti con calcolosi uratica, è infatti di per sé associata con ridotta escrezione di ioni ammonio e pH urinario acido. [15]

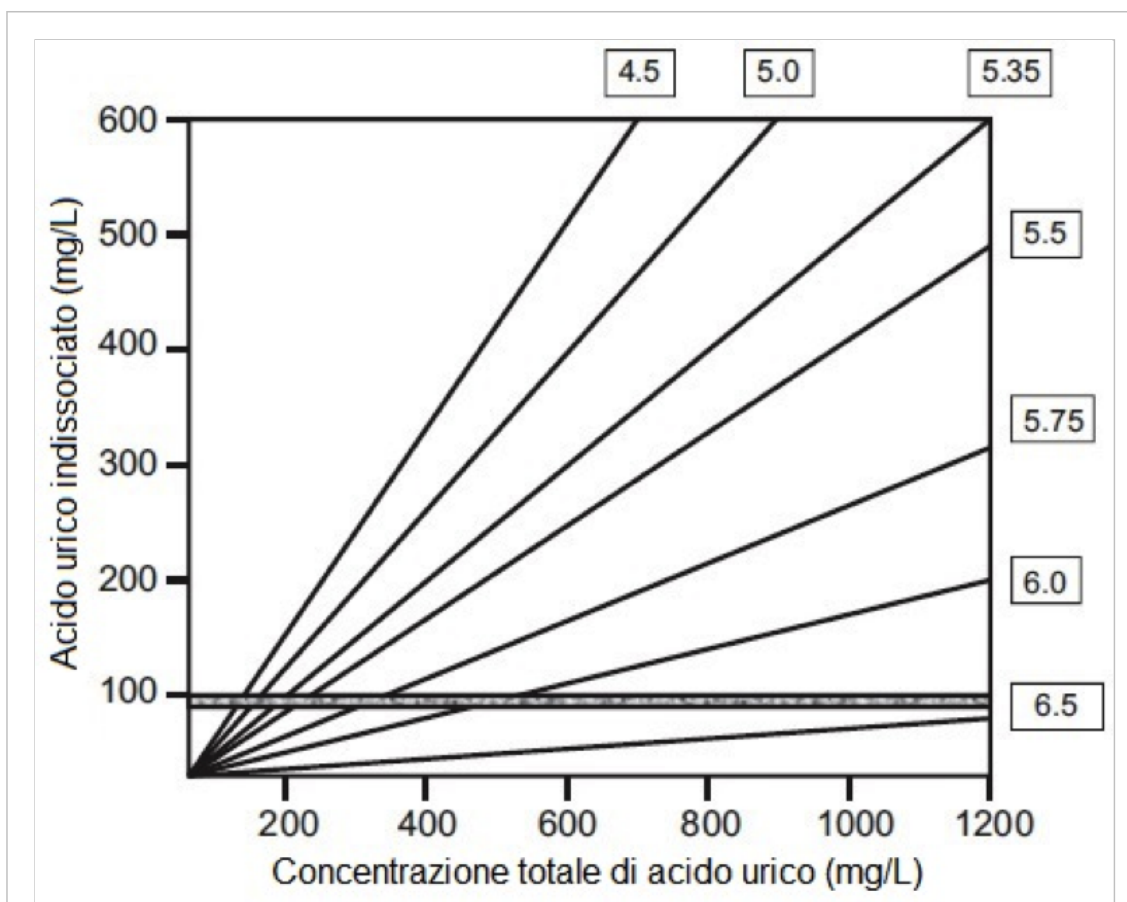


Figura 1.
Relazione tra acido urico totale, indissociato e pH urinario

Cause secondarie che concorrono alla fisiopatologia della calcolosi uratica sono il basso volume urinario e l'aumentata escrezione di acido urico. Quest'ultima condizione fa sì che la calcolosi uratica sia frequente in pazienti affetti da gotta (pur essendo comunque più frequente in questi pazienti la calcolosi calcica), iperuricosurie renali/sindrome di Fanconi e elevato apporto dietetico di proteine. [16]

Clinica

Tipicamente, la calcolosi uratica si presenta in pazienti di età superiore a 50 anni, senza storia di episodi pregressi di calcolosi, spesso affetti da sovrappeso corporeo/obesità, diabete mellito o sindrome metabolica. Il paziente può presentare coliche recidivanti associate a eliminazione di "renella", ma talvolta i calcoli di acido urico crescono in modo asintomatico, interessando progressivamente la pelvi renale. La calcolosi uratica è infatti una delle cause più frequenti di calcolosi "a stampo". [17]

Caratteristicamente, i calcoli di acido urico risultano radiotrasparenti alla radiografia diretta dell'addome, consentendo la diagnosi differenziale con forme di calcolosi calcica. I calcoli di acido urico sono inoltre caratterizzati da bassa attenuazione alla tomografia computerizzata. [18]

La nefrolitiasi è associata con un'aumentata incidenza di outcomes clinici inclusi sviluppo di ipertensione arteriosa, [19] [20] diabete mellito, [21] (full text) riduzione della funzione renale [22] (full text) [23] (full text) ed eventi cardiovascolari [24]; non è noto se tali patologie incidano in maniera differente nei pazienti con calcolosi uratica rispetto ad altri fenotipi clinici di calcolosi, in quanto nessuno dei principali studi prospettici ha valutato in modo specifico il rischio in sottogruppi basati sulla composizione dei calcoli. Si deve pertanto assumere, in assenza di nuove evidenze, che il rischio di sviluppo di tali comorbidità riguardi anche i pazienti con calcolosi uratica, soprattutto in considerazione della già nota associazione con altri fattori di rischio come diabete, obesità e sindrome metabolica.

Trattamento

Come per altri tipi di calcolosi, l'intervento più semplice ed efficace è rappresentato dall'aumento dell'idratazione fino al raggiungimento di una diuresi di almeno due litri al dì. Tale intervento consente di ridurre la sovrassaturazione urinaria dell'acido urico.

Il principale target della prevenzione delle recidive di calcolosi uratica è comunque, come logico, il pH urinario. A parità di concentrazione urinaria totale di acido urico, infatti, la quota indissociata responsabile della formazione di cristalli è pressoché nulla per un range di pH compreso tra 6 e 6.5 (Figura 1). L'alcalinizzazione delle urine può essere condotta con potassio citrato o, in pazienti a rischio di iperkaliemia, con sodio citrato o bicarbonato di sodio, mirando a ottenere un pH compreso tra 6 e 6.5, evitando di raggiungere valori superiori per il teorico rischio di formazione di calcoli di fosfato di calcio, benché tale rischio sia pressoché aneddótico. Particolarmente utile potrebbe rivelarsi l'assunzione di acque bicarbonato-calciche, che consentirebbe il doppio obiettivo di aumentare il volume urinario e di alcalinizzare le urine. [25] A differenza della maggior parte delle forme di calcolosi, la terapia medica, attuata con le misure precedentemente descritte, può portare alla dissoluzione totale dei calcoli di acido urico, o alla riduzione delle loro dimensioni in modo da rendere più facile un eventuale intervento urologico di rimozione.

Gli inibitori della xantina deidrogenasi come allopurinolo o febuxostat possono trovare impiego nelle forme caratterizzate da iperuricosuria che non rispondano all'alcalinizzazione

o laddove non si riesca a ottenere un'alcalinizzazione efficace. Un recente studio randomizzato ha dimostrato che in pazienti iperuricosurici con calcolosi calcica il trattamento con febuxostat riduceva l'escrezione di acido urico in misura maggiore rispetto al trattamento con allopurinolo (59% vs 36%). [26] Va comunque rimarcato come il ruolo patogenetico dell'uricosuria per sé nello sviluppo di calcolosi calcica non sia universalmente accettato, [27] e non rappresenti il meccanismo principale nella patogenesi della calcolosi uratica.

Bibliografia

- [1] Croppi E, Ferraro PM, Taddei L et al. Prevalence of renal stones in an Italian urban population: a general practice-based study. *Urological research* 2012 Oct;40(5):517-22
- [2] Mandel NS, Mandel GS Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *The Journal of urology* 1989 Dec;142(6):1516-21
- [3] Gault MH, Chafe L Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15,624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998. *The Journal of urology* 2000 Aug;164(2):302-7
- [4] Gentle DL, Stoller ML, Bruce JE et al. Geriatric urolithiasis. *The Journal of urology* 1997 Dec;158(6):2221-4
- [5] Portis AJ, Hermans K, Culhane-Pera KA et al. Stone disease in the Hmong of Minnesota: initial description of a high-risk population. *Journal of endourology / Endourological Society* 2004 Nov;18(9):853-7
- [6] Gianfrancesco F, Esposito T, Ombra MN et al. Identification of a novel gene and a common variant associated with uric acid nephrolithiasis in a Sardinian genetic isolate. *American journal of human genetics* 2003 Jun;72(6):1479-91 (full text)
- [7] Ekeruo WO, Tan YH, Young MD et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *The Journal of urology* 2004 Jul;172(1):159-63
- [8] Torres VE, Wilson DM, Hattery RR et al. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1993 Oct;22(4):513-9
- [9] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 May 23;417(6887):447-52
- [10] Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW et al. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney international* 2002 Sep;62(3):971-9 (full text)
- [11] HENNEMAN PH, WALLACH S, DEMPSEY EF et al. The metabolism defect responsible for uric acid stone formation. *The Journal of clinical investigation* 1962 Mar;41:537-42
- [12] METCALFE-GIBSON A, MCCALLUM FM, MORRISON RB et al. URINARY EXCRETION OF HYDROGEN ION IN PATIENTS WITH URIC ACID CALCULI. *Clinical science* 1965 Apr;28:325-42
- [13] GUTMAN AB, YUE TF URINARY AMMONIUM EXCRETION IN PRIMARY GOUT. *The Journal of clinical investigation* 1965 Sep;44:1474-81
- [14] Rapoport A, Crassweller PO, Husdan H et al. The renal excretion of hydrogen ion in uric acid stone formers. *Metabolism: clinical and experimental* 1967 Feb;16(2):176-88
- [15] Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney international* 2004 Feb;65(2):386-92
- [16] Ngo TC, Assimos DG Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Reviews in urology* 2007 Winter;9(1):17-27
- [17] Viprakasit DP, Sawyer MD, Herrell SD et al. Changing composition of staghorn calculi. *The Journal of urology* 2011 Dec;186(6):2285-90
- [18] Nakada SY, Hoff DG, Attai S et al. Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology* 2000 Jun;55(6):816-9
- [19] Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *American journal of hypertension* 1998 Jan;11(1 Pt 1):46-53
- [20] Madore F, Stampfer MJ, Willett WC et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Nov;32(5):802-7
- [21] Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G et al. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Aug;8(8):1389-95 (full text)
- [22] Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2012 Aug 29;345:e5287 (full text)
- [23] El-Zoghby ZM, Lieske JC, Foley RN et al. Urolithiasis and the risk of ESRD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Sep;7(9):1409-15 (full text)
- [24] Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA* 2013 Jul 24;310(4):408-15
- [25] Vezzoli G, Arcidiacono T, Puzzovio M et al. [Comparative study of the short-term effect of mineral water on calcium metabolism]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2010 Jul-Aug;27(4):391-5
- [26] Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and

calcium stones. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013 Nov;8(11):1960-7

[27] Curhan GC, Taylor EN 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. Kidney international 2008 Feb;73(4):489-96