

I compiti del nefrologo nella nefrolitiasi

M. Marangella

U.O.A. di Nefrologia Dialisi e Centro Calcolosi Renale, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

A nephrologist's tasks in nephrolithiasis

The epidemiological impact of nephrolithiasis stems from a significant and increasing prevalence in western countries. While the kidney is the end-organ of the disease, the causes are often more general, including metabolic derangements, primary diseases of other organs and systems, hereditary renal or non-renal defects. In this context, nephrological expertise is highly recommended and could considerably improve disease outcomes. The nephrologist's involvement should start while the patient is acutely affected by renal colic. In this setting medical intervention is aimed at counteracting pain, favoring progression in the urinary tract, and preventing renal injury. The choice for urological procedures should take into account the potential for harmful effects of obstruction, infection, and prolonged pain. After the patient has undergone non-invasive procedures medical intervention improves the management of residual fragments, reduces the risk of stone recurrence, and increases compliance to the stone center, as a premise for considering patients for metabolic evaluation and subsequent medical treatment. Current study protocols, including chemistries, physicochemistry and possibly genetics, are the basis for a rational treatment of recurrent stone disease. Secondary nephrolithiasis caused by systemic disorders is screened out and treated specifically. Hereditary forms can be identified by genetic analysis and strictly followed and treated. While medical therapy can cure some types of renal stones, prolonged remission is seldom obtained in calcium nephrolithiasis. However, recurrence rates are greatly reduced, and this lessens the need for urological procedures, risk of infection/obstruction and, ultimately, progression to renal insufficiency. In the face of a multidisciplinary approach to renal stone disease, the nephrologist has a key role in the successful management of these patients. (G Ital Nefrol 2005; 22: 16-27)

KEY WORDS: Metabolic evaluation, Hypercalciuria, Hyperoxaluria, Hypocitraturia

PAROLE CHIAVE: Nefrolitiasi, Colica renale, Studio metabolico, Ipercalciuria, Iperossaluria, Ipcitraturia

Commento Editoriale

Negli anni '80 la calcolosi era divenuta quasi esclusivamente terreno di competenza dell'urologo il quale era protagonista assoluto della scena con uno strumento terapeutico formidabile come la litotriassia. Dopo i primi grandi entusiasmi sulla nuova metodica, l'attenzione si è spostata nuovamente alla diagnosi, allo studio metabolico della calcolosi e soprattutto alla prevenzione e trattamento medico delle recidive che vanno fino al 70% dei casi trattati. Il nefrologo torna così ad un ruolo chiave e ridiventa lo specialista di riferimento della nefrolitiasi.

Sia nella letteratura nazionale che in quella di lingua anglosassone, la calcolosi renale viene a turno definita Nefrolitiasi (*Nephrolithiasis*) o Urolitiasi (*Urolithiasis*), a

seconda che gli autori e/o la rivista che ne ospita i contributi scientifici, siano nefrologi o urologi. A parte la questione semantica, che noi risolveremo ovviamente scegliendo la definizione nefrologica, siamo di fronte ad una patologia le cui manifestazioni cliniche coinvolgono rene e vie urinarie, ma le cui cause sono sia renali che metaboliche o sistemiche. In altre parole possiamo trovarci di fronte ad una patologia d'organo o d'organismo. Riferendoci alla patologia d'organo, non intendiamo considerare i casi, comunque rari, in cui la nefrolitiasi è chiaramente causata da anomalie delle vie urinarie, ma quelli in cui essa dipende da complesse alterazioni della fisiopatologia renale - acidosi tubulari, ipercalciurie *X-linked*, tubulopatie fosfatuariche, cistinuria, etc - sulle quali la competenza nefrologica è indiscutibile. Parlando di patologia d'organismo intendiamo evidenziare come la nefrolitiasi sia l'*end-point* di alterazioni metaboliche o endocrine più o meno complesse, che

coinvolgono altri organi ed apparati. Si tratta in questo caso di problematiche di tipo internistico che favoriscono la nefrolitiasi inducendo alterazioni fisiopatologiche renali - ipercalciuria, iperossaluria, ipocitraturia, iperacidità urinaria, etc. - e che di nuovo consegnano al nefrologo competenze importanti.

D'altra parte la questione dei compiti e delle competenze non può essere posta in termini di alternativa o di competizione fra nefrologo ed urologo, delegando agli uni l'atto medico ed agli altri quello chirurgico, poiché l'approccio complessivo alla nefrolitiasi è spesso multidisciplinare, con coinvolgimenti che vanno dall'internista, al chimico clinico ed al genetista.

Cercheremo pertanto, in questa rassegna, di evidenziare i compiti del nefrologo nella gestione medica del paziente affetto da nefrolitiasi, enfatizzandone il ruolo di protagonista nel migliorare l'efficacia dell'atto medico sulla evoluzione e sulle conseguenze della malattia.

Epidemiologia della nefrolitiasi

I dati della letteratura sono concordi nel riportare un aumento della prevalenza della calcolosi idiopatica nei paesi occidentali. Le modificazioni della dieta, con l'accesso da parte di più ampie fasce di popolazione, ad alimenti ad elevato contenuto nutritivo, quali le proteine animali e gli zuccheri semplici, sono imputate come fattori favorenti (1). Una recente rassegna sull'argomento è stata da noi pubblicata nel 2000 (2). Dai dati disponibili, la prevalenza di calcolosi oscilla fra il 5-9% ed il 12-13% in Europa e USA/Canada, rispettivamente. Per quanto si tratti di malattia piuttosto diffusa, non abbiamo dati attendibili ed aggiornati per il nostro Paese. Statistiche ISTAT riportano una prevalenza in crescendo dal 1.17 al 1.84/100 abitanti fra il 1983 ed il 1993. Si tratta tuttavia di dati chiaramente sotto-stimati, in cui vengono probabilmente persi i passaggi non ospedalieri per questa patologia, e le calcolosi non sintomatiche. I ricoveri ospedalieri, secondi i dati ISTAT, sono aumentati da 60.000 ad 80.000 fra il 1983 ed il 1993, mentre in Piemonte si ebbero 4000 ricoveri ordinari e 1450 day-hospital per calcolosi renale nel 1998.

La maggior parte dei calcoli contiene calcio, sotto forma di calcio ossalato e calcio fosfato (70-80%), l'acido urico rende conto di circa il 15% dei calcoli, percentuali più basse hanno i calcoli da infezione (3% circa) e quelli di cistina (1-2%). A parte le forme ereditarie, che sono relativamente rare, la nefrolitiasi ha spesso un andamento familiare, e la prevalenza di calcolosi fra i consanguinei di litiasici è in media 2-3 volte maggiore rispetto a quella attesa (3). L'evoluzione verso l'insufficienza renale costituisce un rischio in circa il 20% di tutti i pazienti con calcolosi, con andamento evolutivo severo in una minima parte di questi (4). In Piemonte, negli anni '90, il contributo della nefrolitiasi all'uremia è stato di 25-30 nuovi pazienti anni,

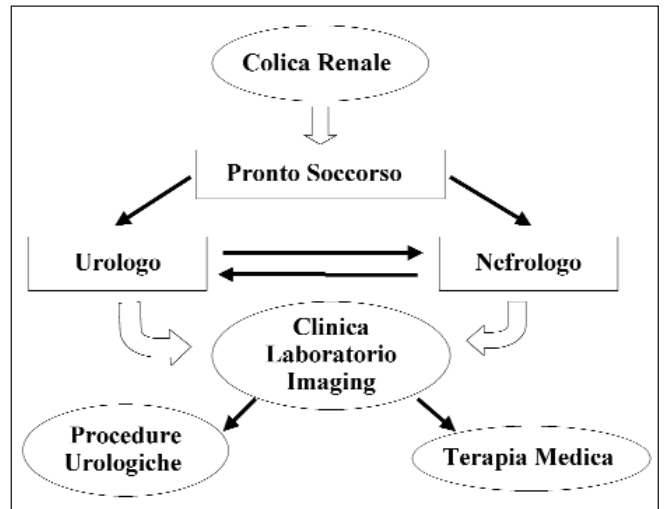


Fig. 1 - Percorso clinico di un paziente con colica renale in atto.

ma è probabile, anche se non dimostrata, una riduzione di incidenza dopo la diffusione delle procedure urologiche non invasive.

Da quanto esposto, non risultano ad oggi disponibili dati di incidenza/prevalenza di nefrolitiasi nel nostro Paese, né è agevole organizzare indagini epidemiologiche attendibili ed esaustive del fenomeno calcolosi. Emerge comunque il notevole impatto epidemiologico di questa patologia e questo, insieme alle considerazioni che produrranno in seguito, giustifica l'interesse del nefrologo in questo settore.

L'approccio medico alla nefrolitiasi si fonda su due momenti, l'uno di gestione della calcolosi in atto, ed in particolare la colica renale. L'altro rivolto al paziente c.d. di elezione, da avviare ad indagini metaboliche in previsione di provvedimenti medici idonei alla prevenzione delle recidive.

La gestione medica della calcolosi in atto

Le Linee Guida della SIN riguardanti la calcolosi renale, comprendono un capitolo dedicato alla gestione medica della colica renale (5). Le coliche renali hanno una incidenza annua di 16 episodi/10.000 abitanti, con una prevalenza intorno al 2-5% (6). Il percorso tipo del paziente acuto è schematizzato in Figura 1. L'attribuzione della urgenza da colica renale non è necessariamente urologica, poiché non tutte, e forse non la maggior parte, delle coliche renali, esitano con procedure urologiche. Le Linee Guida della SIN, che tracciano un percorso diagnostico, cui seguono valutazioni prognostiche e scelte terapeutiche, indicano come queste fasi siano tutte gestibili anche dal Nefrologo.

L'accuratezza diagnostica risulta elevata e *cost-effective*, associando quadro clinico, esame urine con sedimento e, nella diagnostica per immagini, Rx ed Ecografia dell'addome (7). L'uso della TAC multislice, con o senza mezzo di

contrasto, è fortemente raccomandato nella letteratura americana (8). La semplicità e la rapidità di esecuzione e la qualità delle immagini la rendono di certo attraente, ma la accessibilità alla metodica nel nostro Paese non è oggi tale da indicare la TAC come esame di prima scelta.

La terapia medica in fase acuta ha lo scopo di: controllare il dolore, proteggere la funzione del rene, favorire l'espulsione spontanea del calcolo. Il primo obiettivo dispone di almeno 3 classi di farmaci: oppiacei, antispastici, FANS. Sebbene in un recente studio di metanalisi questi ultimi siano emersi come i più efficaci, i meglio tollerati ed ad azione più prolungata (9), è opportuno considerare che la sensibilità ad una classe di farmaci può variare da individuo ad individuo, e la scelta potrà basarsi sul dato anamnestico. La c.d. terapia espulsiva fondata sulla idratazione forzata, sola o in associazione con diuretico e con analgesici, non è giustificata per il possibile impatto negativo sul dolore e sulla peristalsi ureterale. L'idratazione, specie nel paziente trattato con FANS, deve limitarsi a reintegrare le eventuali perdite di liquidi con il vomito.

La protezione della funzione renale richiede la massima attenzione, se si considera che l'ostruzione parziale o totale del rene è causa di danno permanente (10). La decisione di mantenere o meno in *follow-up* medico un paziente con ostruzione da calcolo ureterale deve tenere conto che l'ostruzione anche completa non inficia la possibilità di espulsione spontanea e che può essere sopportata dal rene senza danni irreversibili fino ad un massimo di 2-3 settimane. Infine, le probabilità di espulsione spontanea si riducono con l'aumento del volume del calcolo: fino a 6 mm si stima una probabilità di espulsione spontanea intorno al 70% dei casi, mentre calcoli >8 mm difficilmente passano spontaneamente. È di estrema importanza che un paziente con un calcolo in transito ureterale venga mantenuto in stretto *follow-up* e sensibilizzato rispetto al rischio di danno renale irreversibile quando l'ostruzione, anche in assenza di colica, si mantenga troppo a lungo.

Fra le misure mediche atte a favorire l'espulsione di un calcolo non è raccomandata, come sopra accennato, la terapia espulsiva. L'associazione di calcio-antagonisti (nifedipina) e cortisonici è stata sperimentata con buoni risultati sia in ambito nefrologico che urologico, con un aumento del tasso di espulsione spontanea, in tempi più brevi e con minor fabbisogno di terapia analgesica (11, 12).

La gestione integrata del paziente con calcolosi in atto configura comunque situazioni che impongono di avviare il paziente a procedure urologiche, inclusa la mancata progressione del calcolo dopo 6-8 settimane di *follow-up*.

Follow-up del paziente sottoposto a procedure urologiche

Le moderne tecniche semi-invasive o non invasive utilizzate oggi in oltre il 90% dei pazienti con calcolosi in atto,

TABELLA I - STONE-FREE RATE DOPO ESWL IN DIFFERENTI CASISTICHE VALUTATE FRA IL 1988 E IL 1996. LO STONE-FREE STATUS È STATO VALUTATO ALLA DIMISSIONE O A 3 MESI DALLA ESWL

Autore, anno	Apparecchiatura	Numero di pazienti	% di stone-free
Graff, 1988	Dornier HM3	1,003	72.2
Tolon, 1991	Wolf Piezolith	1,569	93.0
Zanetti, 1991	Dornier HM3	1,152	64.8
Cass, 1995	Dornier HM3	5,698	69.5
Cass, 1995	Medstone STS	8166	72.1
Bon, 1996	Sonolith 3000	485	57.5
Totale	-	18,073	72.2

hanno segnato un enorme progresso della urologia interventistica ed hanno aperto problematiche in cui può inserirsi il nefrologo. Il riferimento è soprattutto ai pazienti sottoposti ad ESWL, nei quali si presentano due tipi di problemi, quello della valutazione del c.d. *stone-free rate* e quello delle recidive. La rimozione dei calcoli mediante ESWL avviene in due fasi: prima, la frantumazione dei calcoli; seconda, la espulsione dei frammenti, in tempi successivi più o meno lunghi. Il paziente sottoposto ad ESWL viene giudicato *stone-free* quando le comuni tecniche di imaging non evidenziano frammenti di diametro significativo (13). Si tratta ovviamente di una definizione arbitraria, su cui molti fattori possono interferire: il *timing* post-ESWL della diagnostica per immagini, il tipo di metodica utilizzata, la osservatore-dipendenza nella valutazione dello *stone-free status*, il significato clinico e il destino di eventuali frammenti residui. Con questi limiti, la percentuale di pazienti *stone-free* valutati a 3 mesi da EWSL supera appena il 70%, indipendentemente dal tipo di metodica usata (Tab. I). Lo *stone-free rate* risulta molto inferiore nei calcoli situati nei calici inferiori, con percentuali intorno al 50% (14), e differenze possono derivare dal volume e dalla composizione dei calcoli trattati. Rispetto alla presunta non significatività clinica è interessante un lavoro di *follow-up* di lungo periodo in cui è stato analizzato il destino dei calcoli residui (15). I risultati, dopo un *follow-up* medio di 23 mesi, mostravano che i frammenti residui erano stati eliminati in meno di un quarto dei pazienti, mentre in più della metà erano invariati o ingranditi (Fig. 2). In circa un quarto dei pazienti i frammenti assumevano una significatività clinica richiedendo un reintervento urologico. L'attesa di maggiori recidive dopo ESWL è giustificata da diverse considerazioni: l'accertamento dello *stone-free status* è esposto ad imprecisione, la frantumazione aumenta in modo geometrico la interfaccia fra fase solida ed ambiente

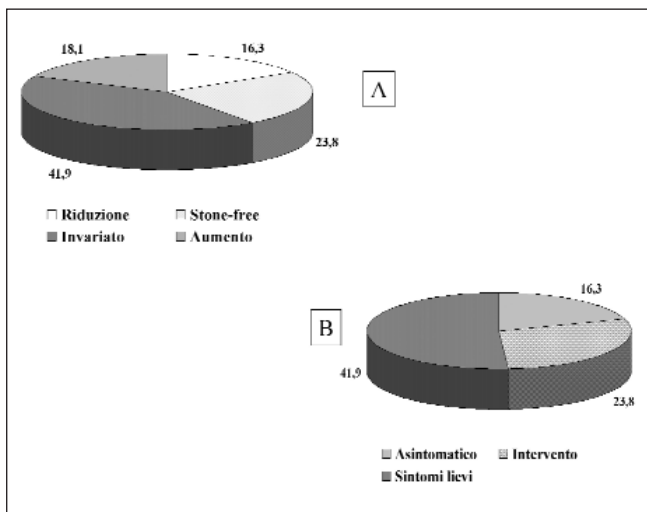


Fig. 2 - Pannello A: destino di frammenti residui ad ESWL dopo un follow-up medio di 23 mesi. Pannello B: outcome clinico di frammenti definiti clinicamente non significativi.

urinario, la ESWL o le manovre ancillari sono causa di potenziale danno anatomico-funzionale tubulare, il trattamento non invasivo riduce la compliance alle misure di profilassi. In effetti, il tasso di recidive a due anni da ESWL è risultato del 35% (16), con un netta prevalenza sul rene trattato rispetto a quello controlaterale (21.2% vs 7.5% a 3 anni, e 34.7% vs 12.8% a 5 anni) (17).

Una efficace interazione fra nefrologo ed urologo, meglio se formalizzata in una struttura interdisciplinare, può migliorare gli *outcomes* della nefrolitiasi. L'accertamento e il *follow-up* dei frammenti residui devono essere attuati in modo sistematico. Questo migliora la *compliance* alla struttura ed è premessa allo studio metabolico finalizzato all'avvio di terapia medica mirata. Fine et al. hanno dimostrato, in un *follow-up* medio di 43.2 mesi, una percentuale di remissioni ed una riduzione del tasso di recidive significativamente maggiori nei pazienti avviati a terapia medica selettiva rispetto a quelli sottoposti a misure generiche, sia in presenza di frammenti residui che in assenza degli stessi (18). La terapia medica mirata aveva anche un notevole impatto economico con un minor costo paziente/anno, rispetto alle misure generiche, valutato all'8% ed al 38%, in presenza o meno di frammenti residui.

Test di verifica

1) L'uso combinato di Eco ed Rx Addome ha una specificità ed una sensibilità pari al:

- Da 50 a 70%
- Da 89 a 100%
- <50%
- Non accettabile
- Tutte le precedenti.

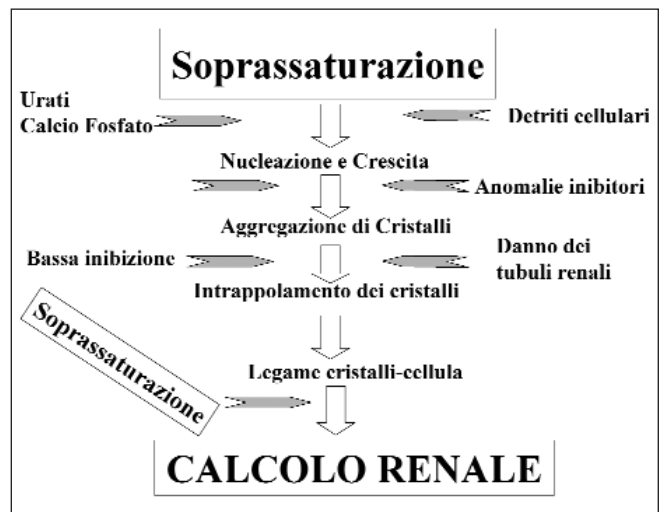


Fig. 3 - Schema rappresentativo dei processi di litogenesi.

2) Quale situazione impone che un paziente con calcolosi in atto sia inviato all'Urologo?

- Ostruzione bilaterale o su monorene
- Urosepsi
- Mancata progressione del calcolo in 6-8 settimane
- Dolore intrattabile
- Tutte le precedenti.

3) Un paziente viene considerato *stone-free* dopo ESWL:

- Quando non si rilevano frammenti visibili alla Rx
- Quando non vi siano frammenti visibili in Eco ed Rx
- Quando eventuali frammenti residui siano < 4 mm
- Quando i frammenti residui non danno sintomatologia clinica
- Quando non vi siano frammenti rilevabili entro i 3 giorni successivi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

La gestione medica della nefrolitiasi in elezione

Un editoriale di alcuni anni fa, a firma di Frederic Coe, esordiva affermando come senza fanfare la calcolosi renale fosse diventata una patologia prevenibile (19). Il merito dei buoni risultati riportati da molte casistiche consegnate alla letteratura, è ascrivibile ad una interpretazione razionale delle cause che portano alla formazione dei calcoli e ad un approccio terapeutico mirato. Il passare degli anni ha forse moderato i primi entusiasmi, ma il valore della prevenzione è un principio ormai acquisito alla medicina

TABELLA II - OBIETTIVI DELLO STUDIO METABOLICO DEL PAZIENTE CON CALCOLOSI RENALE

Individuazione delle anomalie metaboliche
Fisiopatologia delle anomalie metaboliche
Diagnostica di patologie sistemiche
Informazioni nutrizionali
Orientamento nelle scelte terapeutiche
Controllo di compliance alla terapia
Individuazione delle complicanze della terapia
Valutazione dei risultati della terapia

moderna. Il motivo portante dell'intervento medico in tema di nefrolitiasi è basato sul riconoscimento che la formazione dei calcoli deriva da anomalie dell'ambiente urinario, o meglio, da una anomala interazione fra tubulo renale ed ambiente urinario (20). La formazione di un calcolo ha come condizione indispensabile che l'ambiente urinario sia soprassaturo rispetto al sale costituente. L'assenza o il cattivo funzionamento degli inibitori della crescita e della aggregazione cristallina consente la formazione di agglomerati abbastanza grandi da essere intrappolati a livello tubulare. Gli studi più recenti hanno dimostrato una qualche reazione delle cellule tubulari alla presenza di aggregati cristallini, ed ipotizzato che l'interazione cellula-cristalli possa essere un momento chiave nella formazione del calcolo. I processi descritti sono schematizzati in Figura 3. Queste premesse giustificano la necessità di uno studio metabolico del paziente, argomento ampiamente trattato in letteratura e ripreso dalle Linee Guida della SIN (5, 21-24).

Studio metabolico

Lo studio metabolico di prefigge gli obiettivi elencati in Tabella II. Si tratta di individuare e studiare le frequenti anomalie metaboliche presenti nei pazienti che fanno calcoli, ed estrarre dai casi di calcolosi primitiva, quelli causati da patologie sistemiche o da malattie renali ben codificate. I risultati costituiscono un ottimo strumento di valutazione delle abitudini dietetiche in condizioni basali, e per questo i pazienti devono essere incoraggiati a non modificare le proprie consuetudini, minimizzando il c.d. *stone clinic effect* (25). Allo stesso modo, gli esami consentiranno di controllare la *compliance* dei pazienti alle prescrizioni dietetiche o farmacologiche. Infine, le modificazioni dell'ambiente urinario eventualmente osservate possono consentire di prevedere l'*outcome* della nefrolitiasi con una buona affidabilità nel caso di calcolosi urica, cistinica ed infetta e, in minor misura, nella calcolosi calcica idiopatica (26, 27).

L'impostazione dello studio è schematizzata in Tabella III. Il passaggio preliminare è costituito dall'esame chimi-

TABELLA III - ASPETTI DIAGNOSTICI DELLO STUDIO METABOLICO

Analisi chimica del calcolo
Indagini funzionali renali
Dosaggio dei parametri urinari dieta dipendenti
Calcolo dello stato di saturazione delle urine
Indagini sul metabolismo scheletrico
Test dinamici mirati
Indagini di biologia e di genetica molecolare

co dei calcoli eventualmente espulsi o dei frammenti risultanti dalle procedure urologiche. Anni di esperienza, non solo del nostro Centro, suggeriscono che l'analisi spettrofotometrica in infrarosso offre le maggiori garanzie di attendibilità, fattibilità e contenimento dei costi. È importante sottolineare che l'analisi I.R. è facilmente fattibile anche su piccoli frammenti eliminati dopo ESWL o aspirati in corso di procedure percutanee o ureteroscopiche. Pertanto l'urologo dovrebbe essere informato su questa possibilità e sensibilizzato sulla utilità dell'esame del calcolo. Il prezzo di acquisto della apparecchiatura dedicata non è indifferente, ma i costi di gestione sono praticamente trascurabili. Inoltre, poiché i calcoli o loro frammenti, mantenuti a secco, richiedono modalità di trasporto molto semplici, è consigliabile fare riferimento a pochi laboratori attrezzati a livello regionale o nazionale.

La conoscenza preliminare della composizione del calcolo consente di orientare le indagini biochimiche e funzionali successive. Queste, almeno nell'adulto, richiedono una raccolta urinaria di 24 ore, durante la quale le singole minzioni vengono distribuite in due distinti contenitori preparati in modo che il campione sia idoneo, dal punto di vista laboratoristico, alle analisi programmate. Nella nostra esperienza un contenitore viene preparato con 10 mL di HCl concentrato (37% o 10 N), destinato al dosaggio di calcio, magnesio, fosfato, ossalato, citrato, solfato, urea e creatinina, l'altro con 1 mL di Hibitane o altro batteriostatico, per la misura di pH, ammonio, acidità titolabile, sodio, potassio, cloro ed acido urico. Il sospetto di calcolosi cistinica consiglia di eseguire un profilo degli aminoacidi urinari o, se possibile, il dosaggio selettivo di cistina, arginina, lisina, ornitina, e dei disolfuri misti se il paziente è in trattamento con thiolici. In ambito pediatrico, per la difficoltà di ottenere raccolte di 24 ore, le indagini possono essere fatte su urine estemporanee ed i risultati espressi come rapporto di concentrazione con la creatinina urinaria. La programmazione delle indagini viene fatta al momento della visita nefrologica, e le istruzioni per la raccolta vengono dettagliate in moduli prestampati consegnati al paziente. Nella data stabilita il paziente porta al laboratorio l'intera raccol-

ta urinaria, ed i volumi sono misurati da personale tecnico addestrato, che provvede alla preparazione di aliquote idonee all'analisi. Campioni di sangue vengono prelevati a digiuno, ed aliquotati con le stesse finalità. Nella stessa mattina si possono ottenere campioni per indagini su urine *fasting*. È consigliabile conservare a -20 °C aliquote di sangue intero, di siero e di urine, da destinare ad analisi supplementari, comprese eventuali indagini genetiche su DNA. Sul piano organizzativo questo tipo di attività richiede una buona integrazione fra il momento clinico, svolto dal nefrologo, e quello laboratoristico, in cui è in genere necessaria e comunque auspicabile, la costituzione di un percorso dedicato alla tipologia del paziente con calcolosi. Si noti infine che, per le sue caratteristiche, lo studio metabolico richiede l'integrazione fra diversi settori di laboratorio (chimica clinica, ormonologia, medicina nucleare).

L'impegno organizzativo, complesso nella sua costruzione ma vantaggioso quando diventa routine, è giustificato dalla ricchezza delle informazioni messe a disposizione del clinico, comprendenti valutazioni funzionali, metaboliche, fisico-chimiche e nutrizionali.

Poiché oltre il 70% dei calcoli contiene calcio, le indagini orientate alla ricerca dei fattori di rischio corrispondenti occupano uno spazio preponderante. Dal punto di vista diagnostico la calcolosi calcica è anche quella che impegna maggiormente, poiché nelle forme idiopatiche, che sono la maggior parte, i fattori di rischio significativi sono molteplici e comprendono sia promotori che inibitori della litogenesi (28). I parametri di rischio più sperimentati sono il calcio, l'ossalato e l'acido urico, fra i promotori, ed il citrato ed il magnesio fra gli inibitori. La incidenza di anomalie di questi parametri in corso di nefrolitiasi calcica è significativa in tutte le casistiche riportate (21-24, 26-28). L'iperocalciuria è unanimemente riconosciuta come l'anomalia più frequente, isolata od associata alla iperocalciuria *fasting* (29), con percentuali oscillanti fra il 30 ed il 50% dei casi di nefrolitiasi calcica. Percentuali meno elevate, ma sempre significative sono attribuite alla iperossaluria ed alla ipocitraturia (21, 22, 28, 30). Alla iperuricuria, presente in circa il 10-15% dei pazienti con nefrolitiasi calcica, è attribuito un significato patogenetico che ne giustifica la ricerca ed il trattamento in questi pazienti (31). A titolo esemplificativo riportiamo in Figura 4 le percentuali di incidenza delle principali anomalie metaboliche da noi osservate nei pazienti con nefrolitiasi calcica (23).

Studio fisico-chimico

Mentre l'individuazione e lo studio delle anomalie metaboliche consente di escludere una calcolosi secondaria ad altra patologia sistemica o renale, risulta meno informativa rispetto al rischio litogeno. In Figura 3 è ben evidenziato come questo rischio, per tutti i tipi di calcolosi, compresa quella calcica, dipenda dalla soprassaturazione urinaria

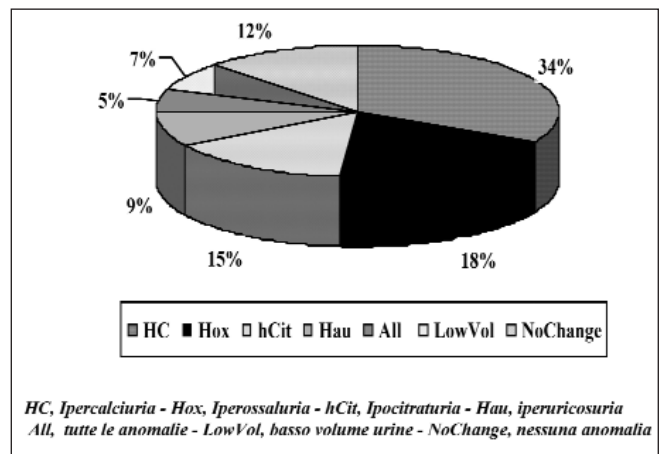


Fig. 4 - Distribuzione della prevalenza di anomalie metaboliche in pazienti con Nefrolitiasi Calcica seguiti presso il Centro Calcolosi Renale dell'Ospedale Mauriziano.

rispetto alla fase solida che compone il calcolo. Per questo, nella gestione routinaria del paziente con calcolosi, è opportuno stimare lo stato di saturazione delle urine rispetto ai sali litogeni. Questa stima può essere fatta utilizzando uno dei programmi di calcolo (c.d. *ab initio calculation*) oggi disponibili. Il programma da noi messo a punto, e sperimentato da molti anni, richiede la misura su urine spot o di 24 ore, di alcuni componenti urinari il cui dosaggio è disponibile presso la maggior parte dei laboratori (32). Lo stato di saturazione (β) viene espresso come soprassaturazione relativa e cioè come rapporto fra il prodotto delle concentrazioni ioniche misurate e il prodotto di solubilità. Un valore di 1 indica che il campione in esame è saturo, <1 sottosaturo e >1 soprassaturo. Per migliorare la comprensione delle informazioni destinate al clinico referente, al curante e al paziente stesso, abbiamo di recente perfezionato un programma (LithoRisk) che esprime i risultati sia biochimici che fisico-chimici in un grafico, che costituisce pertanto il profilo di rischio litogeno (33). In questo modo è anche possibile adattare i provvedimenti terapeutici a partire dal profilo di rischio ottenuto in condizioni basali, e verificarne l'efficacia durante terapia. Un esempio di profilo diagnostico di rischio litogeno è riportato in Figura 5.

Lo stato di saturazione ha una predittività ottima in corso di calcolosi cistinica e infetta, buona in corso di nefrolitiasi urica. Valori di $\beta > 1$ separano in modo ottimale i pazienti che fanno calcoli da quelli normali. Questo si applica in minor misura alla litiasi calcica, in cui vi è un ampio overlapping dei valori di β_{CaOx} (calcio ossalato) e β_{bsh} (brusite o calcio fosfato) fra litiasici e controlli. In questo tipo di calcolosi è stato ipotizzato che una riduzione del potenziale inibitorio delle urine, associato ad una elevazione della saturazione dei sali di calcio, svolga un ruolo causale cruciale (34). Questo limita l'efficienza diagnostica e clinica di un approccio fondato solo sul calcolo dello stato di saturazione nel caso di nefrolitiasi calcica. Purtroppo lo

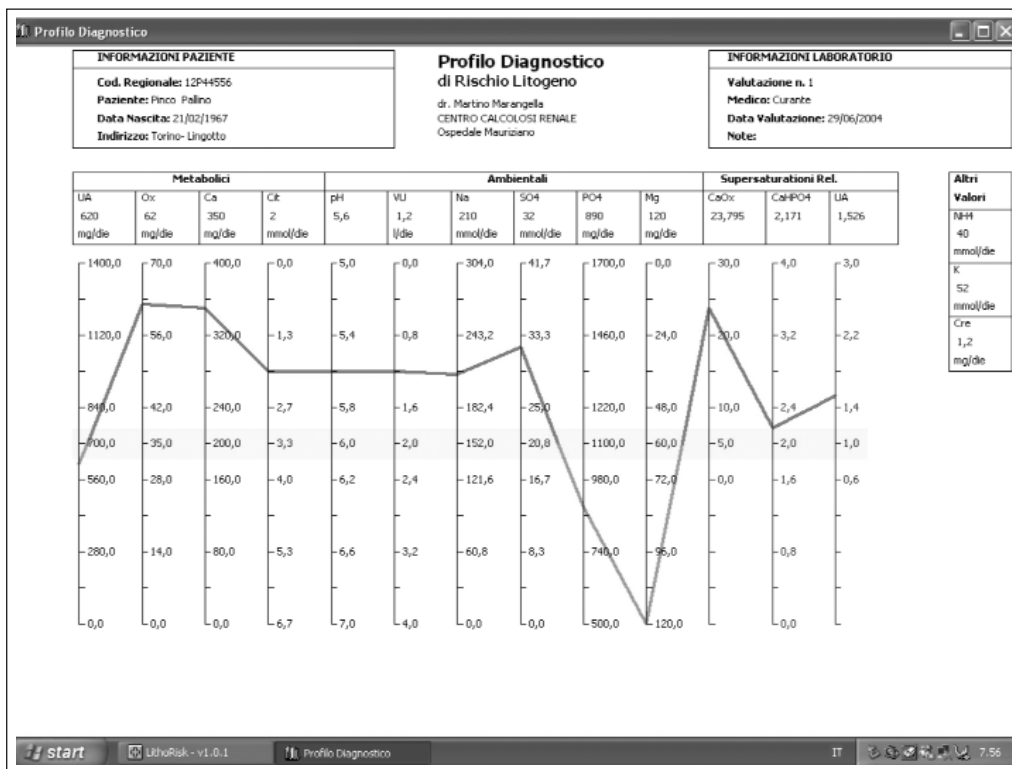


Fig. 5 - Profilo di rischio litogeno in un paziente rappresentativo. I tratti di linea al di sopra della banda grigia indicano i parametri anormali, quelli al di sotto dei parametri entro i valori di riferimento normali.

studio degli inibitori della cristallizzazione non ha oggi possibilità di impiego pratico, poiché complesso, costoso, poco affidabile dal punto di vista laboratoristico (35). Sul piano clinico solo gli inibitori c.d. ionici, ossia il citrato ed il magnesio, hanno dimostrato di essere applicabili. Il beneficio derivante dall'aumento della loro concentrazione urinaria non è solo quantizzabile ai fini del calcolo di βCaOx e βbsh , ma deve tenere conto della loro capacità di inibire i processi cinetici di cristallizzazione, in particolare della loro funzione di opposizione alla crescita ed aggregazione cristallina (36).

Studio genetico

Come in tutti gli altri settori della medicina, la genetica ha fatto irruzione anche nella calcolosi renale. È stata stabilita la natura ereditaria di alcune calcolosi/nefrocalcinosi e, in questo ultimo decennio, sono stati individuati i geni e le mutazioni responsabili, sono state chiarite correlazioni genotipo/fenotipo e i meccanismi patogenetici sono stati estesamente studiati con tecniche di transfezione genica su oociti di *Xenopus* o con la creazione di animali *knock-out* completi o parziali per il gene imputato. Le calcolosi ereditarie sono delle calcolosi rare, ma l'elenco sia di quelle calciche che di quelle non calciche è piuttosto esteso (Tab. IV). L'impatto epidemiologico di queste calcolosi, soprattutto di quelle calciche, è limitato. Ad esempio, le mutazioni del canale V del cloro (CICN5) sono state cercate sistematicamente

in 107 pazienti ipercalciurici, in nessuno dei quali sono state trovate mutazioni compatibili con la sindrome di Dent (37). Tuttavia per alcune di queste, la diagnosi precoce e l'avvio di una terapia adeguata può avere un impatto notevole sulla prognosi. Un esempio emblematico è costituito dalla Iperossaluria Primitiva tipo I e tipo II (PH1 e PH2). La letteratura nefrologica è ricca di segnalazioni di pazienti in cui la diagnosi di PH è stata posta dopo l'inizio della terapia dialitica, o addirittura dopo un trapianto isolato di rene (38-40). È oggi acquisito che circa il 25-30% dei pazienti con PH1 ha un deficit parziale di AGT e che, in questi, la terapia con piridossina normalizza la produzione endogena di ossalato e previene la calcolosi renale e la conseguente insufficienza renale evolutiva. La tipizzazione genetica ha consentito di stabilire che determinate mutazioni del gene AGXT producono fenotipi suscettibili di prevenzione, purché diagnosticati precocemente (41). Fra le ipercalciurie ereditarie è importante riconoscere quelle ipocalcemiche (pseudoipoparatiroidismo), causate da mutazioni attivanti del gene che codifica per il *calcium sensing receptor* (CaR). Si tratta di ipercalciurie renali associate ad ipocalcemie spesso sintomatiche, la terapia delle quali, con supplementi di calcio e vitamina D, è la causa principale della nefrolitiasi/nefrocalcinosi (42). La diagnosi clinica deve essere confortata da quella genetica, con la individuazione delle mutazioni del CaR, trasmesse con modalità autosomica dominante. La terapia con tiazidici (43) o con paratormone sintetico (1-34) (44), si dimostra più efficace ed è in grado di prevenire la evoluzione in calcolosi.

TABELLA IV - LE CALCOLOSI CALCICHE E NON CALCICHE EREDITARIE

Calcolosi Calciche Ereditarie	Tipo di Trasmissione
Iperossaluria Primitiva tipo 1 e tipo 2	Autosomica Recessiva
Ipercalciurie Ereditarie	X-linked
Ipercalciuria Renale Ipcalcemia	Autosomica Dominante
Morbo di Wilson	Autosomica Recessiva
Acidosi Tubulare Renale Distale	AD / AR
Sindrome di Bartter con Ipercalciuria	Autosomica Recessiva
Ipomagnesiemia ipercalciurica familiare con nefrocalcinosi	Autosomica Recessiva
Calcolosi Non Calciche Ereditarie	Tipo di Trasmissione
Cistinuria tipo I, e non tipo I	Autosomica Recessiva
Xantinuria tipo I e tipo II	Autosomica Recessiva
2.8 Diidrossiadeninuria	Autosomica Recessiva

Fra le calcolosi non calciche la cistinuria può avere una incidenza intorno al 1-2%, e la diagnosi precoce risulta cruciale per la messa in atto della terapia appropriata, in genere di estrema efficacia in queste forme, che altrimenti possono progredire fino all'uremia (45, 46). L'importanza della diagnosi deriva anche dalla scarsa efficacia della ESWL nella frantumazione dei calcoli di cistina (47).

Le calcolosi ereditarie, seppure relativamente rare, rappresentano un importante banco di prova per il nefrologo, il cui ruolo risulta decisivo nella diagnosi e nella terapia, e pertanto nella prevenzione del danno funzionale renale. Inoltre, lo studio dei meccanismi fisiopatologici di queste anomalie, in collaborazione con il genetista e con il fisiologo, ha potenziali ricadute sulla comprensione delle calcolosi idiopatiche.

Test di verifica

1) Nella misura dello stato di saturazione delle urine rispetto all'acido urico i seguenti parametri urinari sono ininfluenti:

- Acido urico
- pH
- Ammonio
- Volume urine
- Sodio.

2) La mucoproteina di Tamm-Horsfall agisce in ambiente urinario:

- Come inibitore della cristallizzazione
- Come promotore della cristallizzazione
- La sua azione dipende dalla forza ionica delle urine
- Non ha alcun effetto sui processi di cristallizzazione

e. Favorisce l'adesione dei cristalli alle cellule tubulari distali.

3) Fra le iperossalurie primitive non esiste la seguente variante:

- PH, associata ad iperaciduria glicolica
- PH, associata ad iperaciduria L-glicerica
- PH associata a ridotta ossalatosi intestinale
- PH, associata a normale escrezione di glicolato
- PH da deficit di gliossilato-reduttasi.

4) La ipocitraturia non è associata a:

- Deplezione potassica
- Infezione urinaria
- Alcalosi metabolica
- Acidosi metabolica
- Insufficienza renale.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

La terapia medica della nefrolitiasi

L'obiettivo principale del management medico della calcolosi renale è quello di prevenire le recidive della calcolosi e con questo, prevenire il potenziale danno funzionale renale, derivante soprattutto dalle complicanze della calcolosi.

Prevenzione delle recidive

È un fatto definitivamente acquisito che la storia naturale della nefrolitiasi può essere modificata dalla messa in atto di terapia medica appropriata (19, 27, 48-50). Questo appare ovvio nelle calcolosi in cui il rapporto causale fra soprassaturazione urinaria e calcolosi è sicuro. In altre parole, quando è possibile, con la terapia medica, ottenere la sottosaturazione urinaria, la calcolosi viene curata in modo definitivo. Questo si applica in particolare alle calcolosi cistinica ed urica, per le quali abbiamo a disposizione farmaci idonei ad ottenere l'obiettivo della sottosaturazione (45, 51). Nel caso della calcolosi calcica idiopatica si ritiene improbabile l'ottenimento di remissioni stabili della malattia, ma la terapia medica selettiva o non selettiva, consente di ridurre in modo significativo la frequenza delle recidive (52, 53). È stato anche dimostrato che la prevenzione ha un impatto favorevole sui costi di gestione del paziente con calcolosi (54).

Una obiezione che viene spesso mossa alle analisi di risultato della terapia medica della calcolosi renale, è che si tratta di una malattia ad andamento molto irregolare e capriccioso, caratterizzata da periodi di remissione spontanea anche lunghi, alternati a fasi di riacutizzazione in gene-

re imprevedibili. I *trial* terapeutici dovrebbero per questo essere molto prolungati e dovrebbero arruolare un numero di pazienti statisticamente idoneo. Fra i pazienti seguiti presso il nostro Centro ne abbiamo selezionati 204 (104 maschi e 100 femmine, età media 58 ± 12 anni), per i quali era disponibile un periodo di osservazione pre-terapia di 13.3 ± 8.2 anni, e un *follow-up* terapeutico di 9.5 ± 4.6 anni. I provvedimenti terapeutici erano mirati ad ottenere una riduzione dello stato di saturazione delle urine rispetto ai sali litogeni. I valori di β durante terapia sono stati ridotti a circa il 50% di quelli basali, rispetto a calcio ossalato, calcio fosfato ed acido urico. Per quest'ultimo è stato possibile mantenere le urine sottosature. L'incidenza di recidive di calcolosi si è ridotta in modo significativo passando da una media di 0.6 calcoli/paziente/anno nei 13 anni di storia naturale precedente l'intervento nefrologico, a 0.14 calcoli/paz/anno nei 9.5 anni medi di *follow-up*. La riduzione è stata significativa per tutti i tipi di calcolosi, con risultati particolarmente brillanti nella nefrolitiasi calcica secondaria ad iperparatiroidismo primitivo. Insieme alle riduzioni delle recidive si è registrato un dimezzamento delle procedure urologiche invasive o semi-invasive. È tuttavia interessante notare che una remissione stabile nel corso dei molti anni di *follow-up*, è stata ottenuta in meno della metà dei pazienti. Si conferma dunque che nella maggior parte delle calcolosi idiopatiche, ma in particolare in quelle calciche, la messa in atto di misure dietetiche e farmacologiche di prevenzione, dà benefici, ma non guarisce la malattia. È probabile che i risultati sarebbero di gran lunga migliori se fosse possibile ottenere una stretta e prolungata osservanza delle prescrizioni da parte dei pazienti. È suggestivo il fatto che la percentuale di recidive nei pazienti con nefrolitiasi urica, in cui la terapia appropriata azzerava il rischio litogeno, non sia stata significativamente inferiore a quella vista in pazienti con gli altri tipi di calcolosi. Questa osservazione enfatizza il ruolo della gestione medica, imperniata su controlli periodici dei pazienti, come chiave del successo della terapia.

Secondo le nostre stime l'impegno del medico nella gestione della calcolosi ha un costo. Infatti, contabilizzando i costi di interventi chirurgici, esami di laboratorio e strumentali, farmaci e giornate di lavoro perse, si ottiene una somma di 37.283 €/100 anni/paziente in assenza di prevenzione, contro un totale di 47.625 €/100 anni/paziente seguito in ambito medico. Non deve stupire credo, che la prevenzione di un singolo episodio di calcolosi costi mediamente 300 €, se è vero che l'analisi costi/benefici in ambito sanitario non deve ridursi a pura monetizzazione. Si noti infine che la maggior parte dei costi relativi a visite, esami di laboratorio e strumentali, e di alcuni farmaci utilizzati per la prevenzione, grava oggi in tutto o in parte, sul paziente direttamente o indirettamente, con il meccanismo dei ticket sanitari.

Prevenzione e terapia delle complicanze

L'intervento medico orientato alla prevenzione, ottenendo una riduzione degli episodi di calcolosi, migliora la qualità della vita del paziente con nefrolitiasi recidivante (meno episodi dolorosi, minor rischio di procedure urologiche, maggior continuità lavorativa). L'altro grande obiettivo da perseguire con la gestione medica è la prevenzione della insufficienza renale cronica. In una nostra casistica di alcuni anni or sono osservammo una prevalenza di IRC pari al 18% (4). Nei pazienti con insufficienza renale la malattia durava da più anni, ma il numero di calcoli non era differente rispetto a quello dei pazienti con funzione normale. Tuttavia la severità dei singoli episodi era maggiore nei primi, come suggerito da un maggior ricorso a procedure urologiche e da una maggiore incidenza di complicazioni. Nelle calcolosi idiopatiche il rischio di IRC non deriva pertanto dalla calcolosi stessa - la riduzione della funzione renale comporta del resto cambiamenti fisiopatologici che riducono la propensione alla litogenesi - quanto da fattori complicanti, oppure dalla associazione della nefrolitiasi con altre patologie potenzialmente nefrolesive, come ipertensione arteriosa, obesità, sindrome metabolica (26, 55, 56). La progressione uremigena è più frequente in molte nefrolitiasi ereditarie quali la sindrome di Dent, l'iperossaluria primitiva, l'ipomagnesiemia ipercalciurica familiare (46, 57, 58), ed in queste la IRC non sempre deriva solo dalla calcolosi/nefrocalcinosi, ma spesso dalla terapia medica di manifestazioni cliniche associate (42). Un elenco riassuntivo dei fattori di potenziale danno funzionale renale in corso di nefrolitiasi è riportato in Tabella V.

Come si vede, qualunque sia il contesto clinico in cui si manifesta la insufficienza renale, si tratta sempre di patolo-

TABELLA V - FATTORI FAVORENTI INSUFFICIENZA RENALE IN CORSO DI NEFROLITIASI

Natura della Nefrolitiasi

- Congenite
- Secondarie
- Associate ad anomalie urinarie
- Associate ad altre patologie

Complicanze della Nefrolitiasi

- Infezione urinaria
- Ostruzione
- Ipertensione arteriosa

Terapia della Nefrolitiasi

- Terapia medica
- Procedure chirurgiche urologiche
- Procedure semi-invasive (ESWL, PUL, URS)

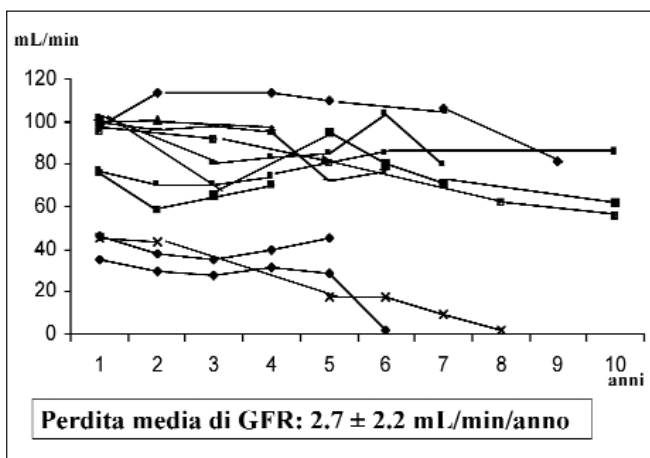


Fig. 6 - Andamento della funzione renale nel follow-up nefrologico di lungo periodo di alcuni pazienti con iperossaluria primitiva.

gie di squisita competenza medica, in cui il ruolo del nefrologo è insostituibile.

Conclusioni

Abbiamo cercato in questa rassegna di evidenziare i compiti del nefrologo nella nefrolitiasi, a partire da un *excursus* che ne sottolinea la complessità di patologia multifattoriale, spesso secondaria o associata ad altri eventi patologici. Una maggiore comprensione della nefrolitiasi richiede per questo una gestione integrata e multidisciplinare, e richiede competenze laboratoristiche, biochimiche e fisico-chimiche, fisiopatologiche e di biologia e genetica molecolare.

L'intervento nefrologico inizia con la gestione della colica renale, meglio se in un contesto integrato con l'urologo, cui devono essere demandate le procedure di rimozione/frantumazione, la cui opzione dovrà essere meditata e tempestiva. Abbiamo poi evidenziato come nel *follow-up* del paziente sottoposto a procedure urologiche l'intervento del nefrologo possa migliorare i risultati e concorrere ad una migliore *compliance* del paziente alla struttura dedicata. In una fase successiva, quando il paziente deve essere seguito in elezione, toccherà al nefrologo disegnare lo studio metabolico, che dal punto di vista organizzativo sarà ritagliato sulle disponibilità della struttura specifica in cui il Centro si trova ad operare. Il fine ultimo delle indagini è quello di impostare un trattamento razionale della nefrolitiasi, a partire dalla diagnosi del tipo di calcolosi, e poi distinguendo le forme idiopatiche da quelle secondarie, ed individuando le rare calcolosi ereditarie. Poiché la diagnosi di biologia e genetica molecolare di queste ultime non è alla portata di tutti i Centri, sarebbe opportuno costituire, anche con il patrocinio e l'assistenza della SIN, un registro dei Centri cui il nefrologo possa rivolgersi nei casi sospetti. Il *follow-up* regolare dei pazienti con calcolosi recidivante migliora l'aderenza alle prescrizioni terapeutiche,

grazie ad indagini mirate informate sulle abitudini dietetiche, e consente di individuare e correggere eventuali effetti indesiderati della terapia. Le maggiori difficoltà nel mantenere i pazienti in *follow-up* derivano dalla attuale organizzazione sanitaria, fortemente penalizzante per i pazienti con calcolosi renale non secondaria e non ereditaria, che devono concorrere per una parte non trascurabile alla spesa per esami e medicine. Ad oggi, in molte Regioni compreso il Piemonte, l'unica opzione migliorativa è l'offerta di un *day-service* ambulatoriale che almeno consenta di snellire le procedure di accesso ad esami e visite. Deve comunque essere sottolineata l'importanza dell'intervento medico, nefrologico in particolare, anche ai fini della protezione del rene dal danno funzionale cui il calcolotico è esposto sia per la calcolosi in sé, che per le sue complicanze e per le patologie spesso associate. Perfino in una patologia severa e ad alto potenziale uremico come la Iperossaluria primitiva, una corretta impostazione diagnostico-terapeutica può procurare i risultati positivi illustrati in Figura 6.

La selezione dei riferimenti bibliografici, limitata qui per ottemperare alla *policy* del Giornale, comprende riviste di diversa estrazione medica e chirurgica, specialistica e generale. Il grande interesse della comunità scientifica per la calcolosi renale emerge comunque dalla notazione che *PubMed Central*, *medline* curata dai *National Institutes of Health* degli USA, ha recensito fra il 1990 ed il 2004 ben 1235 pubblicazioni con parola chiave *Nephrolithiasis* e 8429 con *Urolithiasis*. L'impatto epidemiologico e scientifico della calcolosi renale è dunque tale non solo da giustificare, ma da rendere irrinunciabile un interesse non marginale del nefrologo in questa patologia.

Test di verifica

1) Nella prevenzione delle recidive di calcolosi calcica non vengono prescritti i seguenti farmaci:

- Tiazidici
- Fosfato di cellulosa
- Allopurinolo
- Thioli
- Bisfosfonati.

2) Fra le calcolosi ereditarie l'evoluzione uremica non è la norma in caso di:

- Iperossaluria primitiva tipo 2
- Ipomagnesiemia ipercalcemica familiare
- Cistinuria
- Sindrome di Dent
- Sindrome di Bartter ipercalcemica.

3) L'insufficienza renale ha una prevalenza >50% in corso di:

- Nefrolitiasi calcica idiopatica
- Nefrolitiasi urica
- Nefrolitiasi cistinica

d. Iperossaluria primitiva tipo 2

e. Iperossaluria primitiva tipo 1.

4) La terapia medica è in grado di sottosaturare le urine in caso di calcolosi:

a. Cistinica

b. Urica

c. Calcio ossalica

d. Struvitica

e. Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

L'impatto epidemiologico della nefrolitiasi deriva dalla sua elevata prevalenza nei paesi occidentali. Il rene può esser responsabile, ma più spesso è solo organo bersaglio di anomalie metaboliche, patologie sistemiche a carico di altri organi o apparati, malattie ereditarie renali o extra-renali. La complessità della patologia richiede l'esperienza e la preparazione del nefrologo come strumento per migliorare i risultati dell'intervento medico. Il nefrologo può essere coinvolto fin dalla fase acuta della colica renale con interventi mirati su dolore e protezione funzionale renale, inviando comunque a procedure urologiche in modo tempestivo, specie in caso di urosepsi, ostruzione completa, dolore prolungato. In fase post-procedure la gestione medica di frammenti residui ne migliora l'outcome, riduce l'incidenza di recidive, ed è premessa per un avvio del paziente ad indagini e terapia elettive. I protocolli di studio inclu-

dono oggi indagini biochimiche, fisico-chimiche e genetiche, mirate a un successivo trattamento razionale, comprendente la terapia causale nelle calcolosi secondarie, controllo stretto e terapia più aggressiva nelle forme ereditarie, terapie mirate nelle forme idiopatiche. La terapia medica è in grado di ottenere remissioni durature in alcune, ma non in tutte le calcolosi, specie nella nefrolitiasi calcica. Tuttavia la riduzione del tasso di recidive è spesso significativa e tale da ridurre il rischio di procedure urologiche, di infezione e ostruzione e in ultimo la prevenzione del danno funzionale renale. Alla luce di un approccio multidisciplinare il nefrologo può dunque svolgere un ruolo chiave nel migliorare i risultati del management medico della calcolosi renale.

Ringraziamenti

Ai colleghi, Cristiana Bagnis, Michele Bruno, Alberto Tricerri e Corrado Vitale, con i quali condivido da anni la gestione dei pazienti afferenti al nostro Centro.

Al Dr. Michele Petrarulo per la conduzione del Laboratorio di Calcolosi Renale, ed al personale tecnico ed amministrativo per la collaborazione.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Martino Marangella

Laboratorio Calcolosi Renale

Ospedale Mauriziano Umberto I

Largo Turati, 62

10128 Torino

e-mail: mmarangella@mauriziano.it

Bibliografia

1. Curhan GC, Willet W, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
2. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000; 13 (suppl 3): S45-S50.
3. Curhan GC, Willet W, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1568-73.
4. Marangella M, Bruno M, Cosseddu D, et al. Prevalence of chronic renal insufficiency in the course of idiopathic recurrent calcium stone disease: risk factors and patterns of progression. *Nephron*. 1990; 54: 302-6.
5. Baggio B (coordinatore), Borghi L, Caudarella R, Gambaro G, Marangella M, Messa PG. Linee guida per la nefrolitiasi. *G Ital Nefrol* 2000; 17: 59-64.
6. Stewart C. Nephrolithiasis. *Emerg Med Clin North Am* 1988; 6: 617-30.
7. Haddad MC, Sharif HS, Shaled MS, et al. Renal colic: diagnosis and outcome. *Radiology* 1992; 184: 83-8.
8. Teichman JM. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med* 2004; 350: 684-93.
9. Holdgate A, Pollock T. Systemic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004; 328: 1401-8.
10. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol* 2002; 283: F861-75.
11. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1994; 152: 1095-8.
12. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *Urology* 2000; 56: 579-82.

13. Tolley CA, Wallace DMA, Tiptaft RC. First UK consensus conference on lithotripter terminology. *Br J Urol* 1991; 67: 9-12.
14. Elbahnasy AM, Shalhav AL, Hoenig DM, et al. Lower caliceal stone clearance after shock wave lithotripsy or ureteroscopy: the impact of lower pole radiographic anatomy. *J Urol* 1998; 159: 676-82.
15. Strem SB, Yost A, Mascha E. Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *J Urol* 1996; 155: 1186-90.
16. Cass LK, Honey RJD, Jewett MAS, Ibanez D, Ryan M, Bombardier C. New stone formation: a comparison of extracorporeal shock-wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 1996; 155: 1565-7.
17. Tashiro K, Iwamuro S, Nakajo H, et al. Stone recurrence after stone-free status with extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Jpn J Urol* 1997; 88: 434-8.
18. Fine JK, Pak CYC, Preminger GM. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock-wave lithotripsy. *J Urol* 1995; 153: 27-33.
19. Coe FL. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* 1977; 87: 404-10.
20. Coe FL, Parks JH. New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Nephrolithiasis: New Research Venues. *J Bone Min Metab* 1997; 12: 522-33.
21. Pak CY, Britton F, Peterson R, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980; 69: 19-30.
22. Preminger GM. The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol* 1989; 141: 760-3.
23. Marangella M. Metabolic evaluation of calcium nephrolithiasis. (Review). *J Nephrol* 1995; 8: 179-84.
24. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1362-8.
25. Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM, Smith LH. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 1983; 130: 1115-8.
26. 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. *J Urol* 2004; 172: 159-63.
27. Mardis HK, Parks JH, Muller G, Ganzel K, Coe FL. Outcome of metabolic evaluation and medical treatment for calcium nephrolithiasis in a private urological practice. *J Urol* 2004; 171: 85-8.
28. Marangella M, Vitale C, Bagnis C, Bruno M, Ramello A. Idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81 (suppl 1): S38-44.
29. Coe FL, Parks JH. Idiopathic hypercalciuria: the contribution of Dr. Jacob Lemann, Jr. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5 (suppl 1): S59-69.
30. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986; 30: 85-90.
31. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1983; 24: 392-403.
32. Marangella M, Daniele PG, Ronzani M, Sonogo S, Linari F. Urine saturation with calcium salts in normal subjects and idiopathic calcium stone formers estimated by an improved computer model system. *Urol Res* 1985; 13: 189-93.
33. Marangella M, Petrarulo M, Daniele PG, Sammartano S. LithoRisk: A software for the calculation and visualisation of risk profiles of nephrolithiasis. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 693-8.
34. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, Marshall DH, Nordin BE. Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *New Engl J Med* 1976; 294: 249-52.
35. Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol* 1997; 15: 155-64.
36. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Vitale C, Petrarulo M, Ramello A. Crystallization inhibitors in the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *Urol Int* 2004; 72 (suppl 1): S6-10.
37. Scheinman SJ, Cox JP, Lloyd SE, et al. Isolated hypercalciuria with mutation in CLCN5: relevance to idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 2000; 57: 232-9.
38. Canavese C, Salomone M, Massara C, et al. Primary oxalosis mimicking hyperparathyroidism diagnosed after long-term hemodialysis. *Am J Nephrol* 1990; 10: 344-9.
39. Saborio P, Scheinman JI. Transplantation for primary hyperoxaluria in the United States. *Kidney Int* 1999; 56: 1094-100.
40. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 986-91.
41. Pirulli D, Marangella M, Amoroso A. Primary hyperoxaluria: genotype-phenotype correlation. *J Nephrol* 2003; 16: 297-309.
42. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5313-23.
43. Sato K, Hasegawa Y, Nakae J, et al. Hydrochlorothiazide Effectively Reduces Urinary Calcium Excretion in Two Japanese Patients with Gain-of-Function Mutations of the Calcium-Sensing Receptor Gene. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 3068-73.
44. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4214-20.
45. Bruno M, Marangella M. Cystinuria: recent advances in pathophysiology and genetics. *Contrib Nephrol* 1997; 122: 173-7.
46. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 233-43.
47. Chow GK, Strem SB. Contemporary urological intervention for cystinuric patients: immediate and long-term impact and implications. *J Urol* 1998; 160: 341-4.
48. Pak CYC. Medical management of nephrolithiasis in Dallas: update 1987. *J Urol* 1988; 140: 461-7.
49. Colussi G, De Ferrari ME, Brunati C, Civati G. Medical prevention and treatment of urinary stones. *J Nephrol* 2000; 13 (suppl 3): S65-70.
50. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, et al. Medical treatment of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 1051-64.
51. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002; 168: 1307-14.
52. Pak CYC. Medical prevention of renal stone disease. *Nephron* 1999; 81 (suppl 1): S60-5.
53. Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77-84.
54. Parks JH, Coe FL. The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int* 1996; 50: 1706-12.
55. Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int* 1999; 55: 2397-406.
56. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386-92.
57. Weber S, Schneider L, Peters M, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1872-81.
58. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C. The primary hyperoxalurias. *Contrib Nephrol* 2001; 136: 11-32.