

LA NEFROLITIASI NELLE MALATTIE INTESTINALI

M. Cirillo¹, M. Iudici¹, F. Marcarelli¹, M. Laudato¹, F. Zincone²

¹ Nefrologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

² Gastroenterologia, Università Federico II, Napoli

Nephrolithiasis in patients with intestinal diseases

Intestinal diseases may cause the formation of urinary stones through changes in the metabolism of oxalate, calcium, and uric acid. The oxalate that is excreted into urine comes from the catabolism of ascorbic acid and some amino acids or from intestinal absorption of food oxalate. Calcium is absorbed by the gut after the stimulation of active vitamin D and is excreted by the kidney under the control of the bone/parathyroid hormone axis. Uric acid is generated by the oxidation of exogenous and endogenous purine bases, is excreted by the kidney through glomerular filtration/tubular secretion, and is soluble in alkaline urine. Several data indicate that patients with inflammatory bowel diseases are at high risk of urinary stones containing calcium-oxalate salt or uric acid. Calcium-oxalate stones are caused by colonic oxalate hyperabsorption (secondary to intestinal dysfunction) or by parenteral nutrition. Uric acid stones are typical of patients with severe diarrhea and/or intestinal neostomy, that is, in patients with hyperconcentrated acidic urine. Relationships between malabsorptive intestinal diseases and urinary stones are less well defined. Preventive countermeasures are not the same for all disorders. Hyperoxaluria should be controlled by diets with a low content of lipids and oxalate but supplemented with calcium and probiotics. The presence of hyperconcentrated acidic urine should be controlled by correct hydration and administration of citrate. (G Ital Nefrol 2008; 25: 42-8)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Nephrolithiasis,
Intestine,
Malabsorption,
Oxalate,
Uric acid

PAROLE CHIAVE:

Nefrolitiasi,
Intestino,
Malassorbimento,
Ossalato,
Acido urico

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Massimo Cirillo
Nefrologia (Ed. 17) / Policlinico
Via Sergio Pansini, 5
80131 Napoli
e-mail: massimo.cirillo@unina2.it

INTRODUZIONE

La formazione di calcoli nelle vie urinarie consegue all'alterazione di un complesso equilibrio tra sostanze favorevoli la litogenesi e sostanze inibenti la litogenesi (1). È in genere accettata l'idea che il ruolo predominante sia per ossalato, calcio e acido urico tra le sostanze favorevoli la litogenesi e per i citrati tra le sostanze inibenti la litogenesi (1).

La calcolosi urinaria può essere talvolta un disordine indotto da malattie intestinali. In realtà, le malattie intestinali possono determinare a carico di rene e/o vie urinarie non solo la formazione di calcoli ma anche alterazioni d'altro tipo (fistole entero-urinarie, uropatie ostruttive non calcolotiche, glomerulonefriti, nefriti interstiziali, amiloidosi, tossicità da farmaci,

ecc.) (2). Quest'articolo si limiterà a descrivere solo i quadri di calcolosi urinaria possibilmente secondari a malattie intestinali. Saranno messi a fuoco i peculiari aspetti fisiopatologici della calcolosi urinaria in queste malattie e, quindi, le misure terapeutiche da attuare per prevenire le recidive. Non verranno trattate le metodiche di distruzione/rimozione del calcolo già formato che restano di pertinenza urologica. Sulla base delle conoscenze attuali, ossalato, calcio, acido urico e citrati sembrano avere un ruolo predominante anche nella calcolosi urinaria secondaria a malattia intestinale (2). Per brevità, la prima parte dell'articolo riassumerà in modo solo schematico gli aspetti principali dell'omeostasi normale di questi fattori rimandando il lettore a trattati specialistici per eventuali approfondimenti (3).

OMEOSTASI DI OSSALATO, CALCIO, ACIDO URICO E CITRATO

L'ossalato presente nell'organismo deriva da due origini diverse: quella assorbita per lo più nel grosso intestino a partire da alcuni alimenti di tipo vegetale e quella generata dall'organismo stesso a partire dal metabolismo di acido ascorbico e di alcuni aminoacidi (4). In genere, molto meno del 20% dell'ossalato introdotto con la dieta è assorbito (5) e ciò avviene per due motivi. Primo, una quota significativa del ossalato intestinale – si stima fino a 70-100 mg/giorno – viene metabolizzata e degradata da batteri normalmente presenti nel lume intestinale come l'*Oxalobacter formigenes* (6). Secondo, l'ossalato è in genere presente nel lume intestinale in forma legata ad ioni calcio come sale insolubile ed in assorbibile (4). L'ossalato presente nell'organismo, sia quello assorbito che quello generato, è un prodotto terminale come l'acido urico, cioè una sostanza non ulteriormente metabolizzabile (4). L'unica modalità di eliminazione è quindi rappresentata dal rene che utilizza un meccanismo di secrezione tubulare presente nel tubulo contorto prossimale (7). In linea teorica quindi, l'ipersecrezione di ossalato con le urine (iperossaluria) può riflettere un eccesso di ossalato proveniente dall'intestino (iperassorbimento o elevati introiti dietetici) o un eccesso di ossalato generato dal metabolismo endogeno. Una volta escreto nelle urine, l'ossalato è scarsamente solubile come sale di calcio e, quando in eccesso, precipita e determina la formazione di calcoli (1, 3).

Il calcio introdotto con gli alimenti è in genere compreso tra i 400 ed i 1500 mg/giorno, con una larga variabilità tra una persona e l'altra e, per una stessa persona, da un giorno all'altro (8, 9). Il calcio introdotto con la dieta è assorbito sia dal tenue che dal colon, più nei segmenti iniziali che in quelli distali per entrambi i tratti dell'intestino. Il fattore chiave nell'assorbimento intestinale è la quantità disponibile di vitamina D in forma attiva. L'attivazione della vitamina D è un processo inversamente proporzionale all'introito di calcio con la dieta (elevata per diete a basso contenuto di calcio, ridotta per diete ad elevato contenuto di calcio) così da mantenere relativamente costante l'assorbimento di calcio nonostante la variabilità nell'introito (8, 9). Un altro fattore importante è il tipo di alimento che veicola il calcio. Infatti, la biodisponibilità del calcio non è costante ed è elevata solo nei cibi che contengono lattosio, come per esempio nel caso del latte. In media, si stima che l'assorbimento netto di calcio, calcolato cioè sottraendo all'assorbimento assoluto la quota di calcio endogeno secreto nel lume intestinale, sia pari al 15-30% circa del calcio presente in una dieta simile a quella media normale, cioè per un introito di circa 1000 mg/giorno di calcio (9). In un

individuo adulto in equilibrio stabile, cioè in un individuo in cui formazione e riassorbimento osseo siano quantitativamente equivalenti, la quota netta di calcio assorbito a livello intestinale viene per intero ritrovata nelle urine così da evitare fenomeni di accumulo o di carenza di calcio. Nei casi in cui la formazione di osso prevale sul suo riassorbimento, il calcio presente nelle urine sarà una quota inferiore a quella assorbita dall'intestino perché una parte si sarà depositata nell'osso. Al contrario, se il riassorbimento di osso prevale sulla formazione, il calcio presente nelle urine equivarrà alla quota assorbita dall'intestino sommata a quella rilasciata dall'osso. In altre parole, l'escrezione urinaria di calcio rende normalmente conto del bilancio tra quota di calcio assorbita a livello intestinale e quota di calcio depositata o rilasciata dal rimaneggiamento continuo del tessuto osseo. Il preciso accoppiamento tra questi fenomeni è regolato normalmente dal paratormone, attraverso una stimolazione del riassorbimento di calcio nel tubulo distale. In linea teorica quindi, un'eccessiva escrezione urinaria di calcio (ipercalcemia) può essere sostenuta da un eccessivo assorbimento intestinale, da un eccessivo riassorbimento osseo, o da una diminuzione del riassorbimento tubulare renale (8). Una volta escreto nelle urine, il calcio non è molto solubile come sale sia di ossalato che di fosfato e, quando in eccesso, precipita e determina la formazione di calcoli in misura proporzionale alla sua concentrazione (1, 3).

L'acido urico presente nell'organismo deriva dall'ossidazione delle basi puriniche, sia quelle esogene, cioè introdotte dall'esterno con la dieta, che quelle endogene, cioè derivanti dal turnover delle nucleoproteine (10). Un aumento della produzione di acido urico può quindi essere determinato da eccessi dietetici che comportino un'elevata introduzione di basi puriniche esogene. In tali casi, un cofattore importante è il consumo di alcolici in quanto l'etanolo stimola il catabolismo delle purine nel fegato. In altri casi, l'aumento della produzione di acido urico dipende solo da fattori endogeni quali tutte le condizioni di aumentata proliferazione/morte cellulare (tumori, anemie emolitiche, psoriasi, ecc.) oppure i vari disordini genetici descritti a carico del metabolismo delle purine (10). Si stima che, una volta generato, l'acido urico sia escreto per 1/3 dall'intestino (nel cui lume viene ulteriormente metabolizzato e degradato dai batteri) e per 2/3 dal rene (11). L'escrezione renale di acido urico è il risultato di un bilancio complesso tra i processi di filtrazione glomerulare, completo riassorbimento tubulare nel tubulo prossimale, secrezione e riassorbimento ulteriori nei segmenti del nefrone più a valle (11). L'escrezione renale di acido urico è peggiorata da ipovolemia e vari gruppi di sostanze, inclusi farmaci (diuretici, aspirina, ecc.) ed alcool (probabilmente via generazione di acido lat-

tico che compete per la secrezione tubulare). In assenza di iperproduzione di acido urico causata da fattori endogeni, l'escrezione urinaria di acido urico è in genere inferiore ai 600 mg/24 ore dopo 5 giorni di dieta povera di purine ed inferiore ai 900 mg/24 ore a dieta libera. Una volta escreto nelle urine, l'acido urico non è molto solubile e, se in eccesso, tende a precipitare e formare calcoli in misura proporzionale alla sua concentrazione (1). Una specificità delle caratteristiche di solubilità dell'acido urico è il ruolo del pH urinario. Infatti, la solubilità dell'acido urico aumenta in misura sensibile con l'alcalinizzazione del pH urinario al punto che la sola terapia medica con alcalinizzanti urinari è ritenuta capace anche di dissolvere a volte calcoli esclusivamente composti di acido urico.

L'acido citrico è un prodotto intermedio del metabolismo ossidativo e la sua escrezione urinaria è fondamentalmente regolata dall'equilibrio acido-base (3). Il citrato presente nel sangue è liberamente filtrato dal glomerulo e poi riassorbito in misura variabile dalle cellule del tubulo prossimale dove è poi utilizzato nel metabolismo ossidativo. Non c'è secrezione tubulare di acido citrico per cui il riassorbimento prossimale è un determinante chiave del livello finale di citraturia. L'equilibrio acido-base modula il riassorbimento prossimale attraverso effetti sul metabolismo cellulare del citrato. L'acidosi, comunque indotta, aumenta il consumo mitocondriale di citrati e, in conseguenza di ciò, ne riduce la concentrazione citoplasmatica. A livello renale, la riduzione della concentrazione citoplasmatica di citrati ne accelera il riassorbimento dal lume tubulare verso l'interno delle cellule tubulari. Una sequenza di eventi opposti si realizzerebbe nell'alcalosi. La citraturia è in genere compresa tra 300 e 1300 mg/24 ore ma non c'è accordo sulla variabilità normale di questi valori. Per quel che riguarda la formazione del calcolo, il citrato presente nelle urine si lega al calcio riducendo quindi la saturazione per calcio-ossalato e calcio-fosfato. Un ulteriore meccanismo protettivo potrebbe essere un potenziamento degli effetti della proteina *Tamm-Horsfall* indotto dal citrato urinario (3).

TEST DI VERIFICA

1) Perché l'intestino assorbe normalmente pochi ossalati?

- Perché la dieta normale non contiene ossalati
- Perché l'ossalato come tale non è assorbibile
- Perché tutto l'ossalato è metabolizzato dalla flora intestinale
- Perché l'ossalato è presente come sale di calcio non assorbibile

e. Perché i lipidi della dieta interferiscono con l'assorbimento.

2) Quale dei seguenti fattori non regola l'assorbimento intestinale di calcio:

- Vitamina D
- Lattosio
- Quantità di proteine nella dieta
- Biodisponibilità
- Quantità di calcio nella dieta.

3) Quale dei seguenti fattori non regola la generazione di acido urico:

- Eccessi dietetici
- Consumo di alcool
- Aumentata proliferazione/morte cellulare
- Idratazione
- Defetti genetici nel metabolismo delle purine.

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

MALATTIE INTESTINALI E CALCOLOSI URINARIA

Malattie infiammatorie dell'intestino. Si definisce con l'acronimo IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) il gruppo di malattie infiammatorie croniche dell'intestino in cui sono compresi morbo di Crohn, colite ulcerosa ed altri disordini meno frequenti. I dati disponibili in letteratura indicano in modo abbastanza concorde che i pazienti con malattia infiammatoria dell'intestino hanno un rischio di calcolosi urinaria molte volte più elevato del resto dei pazienti ospedalizzati (2, 12-19). Il rischio sembra maggiore nell'adulto rispetto al bambino e nella malattia di Crohn rispetto alla colite ulcerosa. Un fattore predisponente sembra essere l'anamnesi positiva per interventi chirurgici addominali con una certa proporzionalità tra l'estensione della procedura chirurgica ed il rischio di calcolosi. La composizione dei calcoli in questi pazienti è principalmente rappresentata da ossalato di calcio o acido urico, molto più raramente da calcio-fosfato (Tab. I).

La formazione di calcoli di ossalato in corso di malattia intestinale è spiegata da un modello fisiopatologico generalmente indicato come iperossaluria intestinale, termine che definisce un aumento patologico dell'ossaluria secondario ad iperassorbimento intestinale di ossalato a livello del colon (20). In favore di tale interpretazione c'è l'osservazione che l'iperossaluria intestinale colpisce anche i pazienti con resezione ileale (21). Numerose evidenze dimostrano che l'iperossaluria inte-

stinale è sostenuta da vari tipi di meccanismi tra loro concorrenti. Un primo meccanismo vede come elemento determinante il quadro malassorbitivo che causa un aumento nel lume intestinale di grassi non assorbiti (22). L'aumento dei grassi, a sua volta, determina una secondaria riduzione nel lume intestinale della quota di ioni calcio liberi, poiché i molti grassi intraluminali non assorbiti legano gran parte degli ioni calcio disponibili (23). La ridotta disponibilità di ioni calcio liberi, infine, riduce la formazione di sali di ossalato di calcio aumentando quindi la quantità di ossalato libero e disponibile per l'assorbimento (23). Un secondo meccanismo, slegato dalla interazione con grassi/calcio intraluminali, è l'aumento diretto dell'assorbimento intestinale di ossalato secondario ad eccessiva permeabilità della parete intestinale infiammata (24). Un terzo meccanismo vede coinvolto il dismicrobismo della flora batterica dei pazienti con malattia infiammatoria intestinale che comporta la riduzione di batteri metabolizzanti l'ossalato quali l'*Oxalobacter formigenes* (6). Infine, un meccanismo non intestinale potrebbe contribuire ad elevare l'ossaluria in corso di trattamento. Sarebbe questo il caso dei pazienti in prolungata nutrizione parenterale, la quale forse determina anche un aumento della produzione endogena di ossalati dal momento che tale nutrizione può associarsi ad iperossaluria in pazienti colectomizzati e/o con introiti dietetici ridotti o assenti (25). Indipendentemente dal meccanismo sottostante, l'aumento della quantità di ossalato presente nell'organismo comporta necessariamente un aumento dell'escrezione urinaria di ossalato e quindi un elevato rischio di sovrassaturazione, specie se coesistono altri fattori favorevoli quali ridotti volumi urinari e/o ridotta escrezione urinaria di inibitori della cristallizzazione urinaria (1, 3). La Tabella II riassume il ruolo dei rari fattori di rischio per calcolosi urinaria nelle malattie infiammatorie intestinali.

I calcoli di acido urico sembrano privilegiare i casi con diarrea abbondante o stomie del tenue (2). In genere i calcoli di acido urico sono il risultato delle abbondanti perdite intestinali di fluidi e bicarbonati che comportano necessariamente la tendenza ad urine iperconcentrate ed acide che favoriscono la precipitazione dell'acido urico (2). Le malattie intestinali con questa presentazione clinica tendono ad avere dei *patterns* urinari specifici (26) spesso caratterizzati dall'ipocitraturia secondaria alla acidosi mantenuta dalla perdita di bicarbonati con la diarrea. Meno definito è l'eventuale ruolo della diarrea nell'indurre una ridotta escrezione urinaria anche di altre sostanze inibenti la litogenesi quali magnesio e glicosaminoglicani (2).

I calcoli di fosfato di calcio sono molto meno frequenti e si osservano nei pazienti a lungo allettati (2). Queste caratteristiche suggeriscono che il meccanismo sottostante dovrebbe essere quello di un elevato rias-

TABELLA I - FREQUENZA DEL TIPO DI CALCOLOSI URINARIA SECONDARIA A MALATTIE INTESTINALI INFIAMMATORIE

Ossalato di calcio	molto frequente
Acido urico	occasionale
Calcio fosfato	rara

TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO PER I VARI TIPI DI CALCOLOSI URINARIA SECONDARIA A MALATTIE INTESTINALI INFIAMMATORIE

Tipo di calcolo	Fattore di rischio
Ossalato di calcio	steatorrea iperossaluria
Acido urico	diarrea cronica urine concentrate ed acide
Calcio fosfato	immobilizzazione ipercalcemia

sorbimento osseo secondario appunto all'immobilizzazione. All'elevato riassorbimento osseo conseguirebbe la mobilitazione eccessiva di ioni calcio e fosfato con conseguente aumento dell'escrezione urinaria di questi fattori e frequente sovrassaturazione peraltro favorita da fattori coesistenti come il ridotto volume urinario e/o la ridotta escrezione urinaria di inibitori della cristallizzazione (1-3).

Malattie malassorbitive. A differenza di quanto detto per le numerose segnalazioni disponibili nel caso delle malattie infiammatorie dell'intestino, casi di calcolosi urinaria in pazienti con malassorbimento intestinale sono stati descritti in modo per lo più aneddotico (27-32). Va sottolineato che il malassorbimento intestinale è una sindrome eterogenea, di gravità variabile, spesso paucisintomatica e caratterizzata dal ridotto assorbimento di uno solo o di pochi nutrienti (33). Nel mondo occidentale, la forma di malassorbimento intestinale più comune è la malattia celiaca che in maniera schematica si può presentare in tre forme diverse per presenza e grado di malassorbimento (34). La forma classica, rara nell'adulto, è caratterizzata da una sindrome da malassorbimento conclamato con diarrea, steatorrea, calo ponderale, ecc. La forma subclinica, tipica dell'adulto, presenta pochi sintomi e in genere non gravi, legati al malassorbimento di uno o pochi nutrienti. La forma silente presenta quasi solo positività all'indagine sierologica

ed istologica, senza sintomi malassorbitivi ed è in genere diagnosticata in familiari di pazienti celiaci sottoposti per questo motivo ad esami di controllo. Nella persona affetta da celiachia, l'ingestione di glutine, cioè di gliadina ed altre proteine presenti nel complesso proteico di frumento, orzo, segale, ecc., scatena una serie di meccanismi immunologici i quali determinano un disordine morfologicamente caratterizzato dalla tipica atrofia dei villi intestinali (35). Tale quadro si associa ad alterazioni malassorbitive di variabile gravità ed anche ad un'elevata permeabilità intestinale per perdita della normale funzione di barriera. Per quel che riguarda i rapporti con la calcolosi urinaria, la celiachia potrebbe teoricamente determinare due condizioni di significato opposto: un aumento del rischio per iperossaluria secondaria a malassorbimento lipidico (36) oppure una riduzione del rischio per ipocalciuria secondaria a malassorbimento di calcio (37). I dati disponibili in letteratura descrivono l'associazione di pochi o singoli casi di celiachia con la calcolosi urinaria e quindi non permettono conclusioni affidabili.

TEST DI VERIFICA

1) Quale anomalia di regola spiega l'iperossaluria nelle malattie intestinali?

- Iperassorbimento intestinale di ossalati secondario a steatorrea
- Aumentata generazione endogena di ossalati
- Ridotto assorbimento di calcio
- Demineralizzazione ossea da immobilizzazione
- Urine concentrate e molto acide secondarie a diarrea.

2) Quale meccanismo di regola spiega la calcolosi uratica nelle malattie intestinali?

- Iperassorbimento intestinale di ossalati secondario a steatorrea
- Aumentata generazione endogena di ossalati
- Ridotto assorbimento di calcio
- Demineralizzazione ossea da immobilizzazione
- Urine concentrate e molto acide secondarie a diarrea.

3) Quale meccanismo di regola spiega una calcolosi di calcio-fosfato nelle malattie intestinali?

- Iperassorbimento intestinale di ossalati secondario a steatorrea
- Aumentata generazione endogena di ossalati
- Ridotto assorbimento di calcio
- Demineralizzazione ossea da immobilizzazione
- Urine concentrate e molto acide secondarie a diarrea.

PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DELLA CALCOLOSI

Per la frequente severità delle condizioni cliniche generali, l'approccio terapeutico mirante ad evitare le recidive di calcolosi urinaria nei pazienti con malattia intestinale non può prescindere dalla malattia di base, cioè da una valutazione complessiva dei disordini presenti e, se possibile, dalla valutazione della composizione urinaria.

Un'elevata assunzione di fluidi è una misura terapeutica da consigliare in genere ad ogni paziente con lo scopo di raggiungere volumi urinari di almeno 2.5 L/giorno ben distribuiti nell'arco delle intere 24 ore. Questo obiettivo è talvolta difficilmente perseguibile con la terapia idropinica per i possibili effetti peggiorativi sulla diarrea. In caso di steatorrea conclamata e/o di iperossaluria sono proponibili varie misure terapeutiche, diverse tra loro ma sinergiche: la dieta con una quantità di grassi inferiore ai 50 g/giorno (per ridurre la steatorrea), la restrizione nei cibi ricchi di ossalato (per ridurre la quota di ossalati assorbibili), la supplementazione di calcio (per aumentare la quota di calcio disponibile a legare gli ossalati in un complesso in assorbibile) e di probiotici (per riequilibrare la flora intestinale). Queste misure sono in linea con le conoscenze attuali sulla patogenesi dell'iperossaluria intestinale e, per la supplementazione di calcio e probiotici, c'è anche l'evidenza di una significativa efficacia sull'ossaluria secondaria a steatorrea (38, 39). La supplementazione di piridossina non trova di regola indicazione poiché l'iperossaluria, se presente, è in genere indipendente da un eccesso di generazione endogena di ossalato. Anche l'uso di una supplementazione di magnesio, per aumentarne i livelli urinari ed antagonizzare i processi di formazione del calcolo, va considerato con cautela per la possibilità di esacerbare la diarrea. La presenza di una calcolosi pura di acido urico oppure di diarrea frequente (tre o più scariche di feci liquide/giorno) con emissione di urine molto acide può richiedere la supplementazione di citrati per os come sali di sodio o potassio a seconda del quadro elettrolitico del paziente. Al contrario, l'allopurinolo raramente trova indicazione perché questi pazienti non hanno in genere un'eccessiva formazione di acido urico. Infine, per i rari casi di calcolosi di calcio-fosfato, sarebbe ragionevole proporre, in aggiunta all'idratazione, un qualche programma di mobilizzazione del paziente, cioè di misure miranti a rallentare l'eccesso di riassorbimento osseo causato appunto dall'immobilizzazione. Le Tabelle III e IV riportano le terapie suggerite e quelle controindicate per la calcolosi urinaria secondaria alle malattie infiammatorie intestinali.

TABELLA III - TIPI DI CALCOLOSI URINARIA SECONDARIA A MALATTIE INTESTINALI INFIAMMATORIE E TERAPIA SUGGERITA

Tipo di calcolo	Intervento	Obiettivo
Ossalato di calcio	idratazione dieta con pochi lipidi dieta con pochi ossalati supplementi di calcio uso di probiotici	diuresi ≥ 2.5 L/di ossaluria < 60 mg/di
Acido urico	idratazione supplementazione citrati	diuresi ≥ 2.5 L/di urine alcaline
Calcio fosfato	idratazione mobilizzazione	diuresi ≥ 2.5 L/di normocalciuria

TABELLA IV - TERAPIE NON CONSIGLIATE NELLA CALCOLOSI URINARIA SECONDARIA A MALATTIE INTESTINALI INFIAMMATORIE

Terapia	Motivo della controindicazione
Piridossina	iperossaluria indipendente da generazione endogena di ossalato
Sali di magnesio	peggioramento o comparsa diarrea
Allopurinolo	generazione acido urico non elevata

TEST DI VERIFICA**1) Quale misura preventiva è corretta nell'iperossaluria da malattie intestinali?**

- Supplementazione con piridossina
- Allopurinolo
- Supplementazione di sali di calcio
- Supplementazione con citrati
- Mobilizzazione.

2) Quale misura preventiva è corretta nella calcolosi uratica secondaria a malattie intestinali?

- Supplementazione con piridossina
- Allopurinolo
- Supplementazione di sali di calcio
- Supplementazione con citrati
- Mobilizzazione.

3) Quale misura preventiva è corretta nella calcolosi di calcio-fosfato secondaria a malattie intestinali?

- Supplementazione con piridossina
- Allopurinolo
- Supplementazione di sali di calcio
- Supplementazione con citrati
- Mobilizzazione.

CONCLUSIONI

Le conoscenze disponibili sui rapporti tra calcolosi urinaria e malattie intestinali confermano l'idea che la calcolosi urinaria sia un'entità complessa nella quale possono concorrere condizioni e disordini diversi tra loro. Il metabolismo dell'ossalato rappresenta un peculiare elemento di connessione tra malattia intestinale e calcolosi urinaria. La conoscenza degli aspetti fisiopatologici è necessaria per la terapia corretta di disordini complessi e multifattoriali.

RIASSUNTO

Alcune malattie intestinali possono causare calcolosi urinaria modificando il metabolismo di ossalato, calcio ed acido urico. L'ossalato escreto nelle urine deriva dal catabolismo di acido ascorbico/aminoacidi o dall'assorbimento intestinale dell'ossalato presente negli alimenti. Il calcio è assorbito dall'intestino in funzione della quantità di vitamina D attiva ed è poi escreto nelle urine in quantità regolata dal bilancio tra metabolismo osseo e paratormone. L'acido urico deriva dall'ossidazione delle basi puriniche esogene ed endogene, è escreto dal rene per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare, ed è ben solubile in urine alcaline. Varie casistiche indicano che i pazienti con malattie infiammatorie intestinali sono ad alto rischio di calcoli urinari di ossalato-calcico o acido urico. Calcoli di ossalato-calcico sono causati da iperassorbimento di ossalato nel colon secondario alla malattia intestinale (malassorbimento di grassi, alterata permeabilità, dismicrobismi flora) oppure da incongrua nutrizione parenterale. Calcoli di acido urico si osservano in casi con diarrea profusa e/o con stomie del tenue, cioè in pazienti con urine concentrate ed acide. I rapporti tra malattie intestinali primitivamente malassorbitive e calcolosi urinaria sono meno ben definiti. La terapia preventiva differisce tra i vari tipi di calcoli. L'iperossaluria va combattuta con diete povere in lipidi/ossalati ma supplementate di calcio e probiotici. La presenza di urine iperconcentrate ed acide richiede la corretta idratazione e la somministrazione di citrati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 2598-608.
2. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and Urologic Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 504-14.
3. Asplin JR, Favus MJ, Coe FL. Nephrolithiasis. In: Brenner & Rector's *The Kidney*, Brenner BM, ed. WB Saunders Co, Philadelphia (PA): 2: 1774-819.
4. Williams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Semin Nephrol* 1990; 10: 2-8.
5. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001; 59: 270-6.
6. Allison MJ, Cook HM, Milne DB, Gallagher S, Clayman RV. Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. *J Nutr* 1986; 116: 455-60.
7. Aronson PS. Essential roles of CFEX-mediated Cl(-)-oxalate exchange in proximal tubule NaCl transport and prevention of urolithiasis. *Kidney Int* 2006; 70: 1207-13.
8. Calcium Metabolism (chapter 18). In: Massry SG, Glassock RJ, ed. *Massry & Glassock's Textbook of Nephrology* (4th edition), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 308-40.
9. Silverberg SJ. The distribution and balance of calcium, magnesium and phosphorus. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Kelseyville (CA): The American Society for Bone and Mineral Research, 1990; 30-2.
10. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta* 2005; 356: 35-57.
11. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1999; 32: 917-33.
12. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-12.
13. Shield DE, Lytton B, Weiss RM, Schiff M. Urologic complications of inflammatory bowel disease. *J Urol* 1976; 115: 701-6.
14. Kyle J. Urinary complications of Crohn's disease. *World J Surg* 1980; 4: 153-60.
15. Gelzayd EA, Breuer RI, Kirsner JB. Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1968; 13: 1027-34.
16. McLeod RS, Churchill DN. Urolithiasis complicating inflammatory bowel disease. *J Urol* 1992; 148: 974-8.
17. Caudarella R, Rizzoli E, Pironi L, et al. Renal stones in patients with inflammatory bowel disease. *Scanning Microsc* 1993; 7: 371-80.
18. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 7-21.
19. Clark JH, Fitzgerald JF, Bergstein JM. Nephrolithiasis in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 829-34.
20. Smith LH, Fromm H, Hofmann AF. Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease. Description of a syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 1371-5.
21. Earnest DL, Johnson G, Williams HE, Admirand WH. Hyperoxaluria in patients with ileal resection: An abnormality in dietary oxalate absorption. *Gastroenterology* 1974; 66: 1114-22.
22. Dobbins JB, Binder HJ. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology* 1976; 70: 1096-100.
23. Stauffer JQ. Hyperoxaluria and intestinal disease. The role of steatorrhea and dietary calcium in regulating intestinal oxalate absorption. *Dig Dis* 1977; 2: 921-8.
24. Tiselius HG, Ahlstrand C, Lundstrom B, Nilsson MA. [¹⁴C]Oxalate absorption by normal persons, calcium oxalate stone formers, and patients with surgically disturbed intestinal function. *Clin Chem* 1981; 27: 1682-5.
25. Buchman AL, Moukarzel AA, Ament ME. Excessive urinary oxalate excretion occurs in long-term TPN patients both with and without ileostomies. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 24-8.
26. Trinchieri A, Lizzano R, Castelnovo C, Zanetti G, Pisani E. Urinary patterns of patients with renal stones associated with chronic inflammatory bowel disease. *Arch Ital Urol Androl* 2002; 74: 61-4.
27. Woolfson RG, Mansell MA. Hyperoxaluria and renal calculi. *Postgrad Med J* 1994; 70: 695-8.
28. Lindsjo M. Oxalate metabolism in renal stone disease with special reference to calcium metabolism and intestinal absorption. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1989; 119: 1-53.
29. Ruge W, Kohler J, Fromm H, Schindler D, Canzler H. Hyperoxaluria in intestinal and liver diseases. *Z Gastroenterol* 1977; 15: 45-55.
30. Gama R, Schweitzer FA W. Renal calculus: a unique presentation of coeliac disease. *BJU Int* 1999; 84: 528-9.
31. Buno Soto A, Torres Jimenez R, Garcia Puig J, Mateos Anton F. Hyperoxaluria and renal calculi. *Arch Esp Urol* 1996; 49: 707-26.
32. Ichihara H, Ito K, Koizumi H, Nagasaka M. Case of enteric hyperoxaluria resulting in calcium oxalate calculi following ileectomy. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1994; 83: 1963-4.
33. Binder HJ. Disorders of absorption. In: Kasper DL, Brawnwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2005; 1763-76.
34. Green PH. The many of celiac disease in adult population. *Gastroenterology* 2005; 128: 574-8.
35. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-55.
36. McDonald GB, Earnest DL, Admirand WH. Hyperoxaluria correlates with fat malabsorption in patients with sprue. *Gut* 1977; 18: 561-6.
37. Ciacci C, Cirillo M, Mellone M, Basile F, Mazzacca G, De Santo NG. Hypocalciuria in overt and subclinical celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1480-4.
38. Takei K, Ito H, Masai M, Kotake T. Oral calcium supplement decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric hyperoxaluria. *Urol Int* 1998; 61: 192-5.
39. Lieske JC, Goldfarb DS, De Simone C, Regnier C. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int* 2005; 68: 1244-9.