

Linee Guida per la nefrolitiasi

L.Borghi, R.Caudarella, G.Gambaro, M.Marangella, P.G. Messa

Coordinatore: *B.Baggio*

Comitato di Revisione: *V.Andreucci, G.Barsotti, G.Colussi, M. Gonella, G.Maschio, G.Mioni, F.P.Schena, P.Strazzullo, G.Vezzoli, C.Zoccali*

Sezioni

1. Gestione medica della calcolosi renale
2. Valutazione diagnostica e prognostica
3. Profilassi medica della calcolosi

Appendice A: Iter diagnostico

Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)

B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati

C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

Sezione 1. Gestione medica della calcolosi

1.1 Diagnosi differenziale della colica addominale (1-8)

L'uso combinato della radiografia diretta dell'addome e dell'ecografia ha una sensibilità/specificità diagnostica di circa l'89-100% e consente di ottenere utilissime informazioni sulla presenza e natura della calcolosi, nonché sulla presenza ed entità dell'ostruzione (4, 5). L'urografia è un esame di secondo livello che trova indicazione nelle condizioni in cui l'ecografia e l'Rx AA non siano risolutive per la diagnosi (coliche recidivanti senza dimostrazione di calcoli), nella diagnostica di calcolosi ureterale ed ai fini dell'intervento urologico (6-8). L'urografia da informazioni aggiuntive rispetto all'ecografia e all'esame a vuoto dell'addome nella calcolosi recidivante (diagnosi di rene a spugna), quando l'ecografia induce a sospettare anomalie anatomiche delle vie urinarie e quando sussiste una patologia ostruttiva di origine dubbia o indefinita.

Standard (A)

Il quadro clinico, l'esame completo delle urine, la radiografia diretta dell'addome, l'ecografia renale e dell'apparato urinario consentono una diagnostica differenziale cost-effective.

1.2 Terapia medica della colica renale (9-13)

Nonostante il fatto che la colica renale sia un'emergenza medica tra le più frequenti ci sono pochi studi controllati sull'effetto comparativo dei farmaci analgesici sul dolore della colica e solo sporadiche osservazioni sull'influenza dell'idratazione forzata e su altri trattamenti finalizzati a facilitare/accelerare l'espulsione del calcolo.

Raccomandazioni (B, C)

I FANS, gli analgesici e gli oppiacei devono essere considerati farmaci di pari efficacia e di prima scelta nella terapia del dolore da calcolosi renale in atto (B). L'uso dei FANS e dell'idratazione forzata per facilitare l'espulsione dei calcoli non è giustificato. È consigliabile pertanto limitare l'uso dei FANS al controllo del dolore e limitare la somministrazione di liquidi alla quantità necessaria al mantenimento di un buon bilancio idro-elettrolitico (C).

1.3 Follow-up della calcolosi in atto (14-19)

L'idronefrosi da ostruzione completa della via urinaria principale ha un alto potenziale nefrolesivo, tuttavia è ragionevole pensare che l'ostruzione completa ureterale è sopportata senza danni renali per circa due settimane (18, 19). D'altra parte è stato rilevato che i calcoli di dimensioni < 6 mm hanno un'alta probabilità di espulsione spontanea. Un approccio di attesa può essere pertanto programmato sulla base di questi due elementi di giudizio (durata ostruzione e dimensione dei calcoli) tenendo presente che i pazienti che non hanno più coliche e che non espellono il calcolo se vengono persi al follow-up sono destinati a sviluppare danno renale progressivo nel rene ostruito.

Raccomandazioni (C)

Il follow-up dei pazienti con calcolosi ureterale in atto, dovrebbe proseguire fino ad espulsione del calcolo effettuando controlli ecografici ogni 2 settimane circa (C).

Dolore importante, idronefrosi, rene escluso, rene unico, infezione urinaria, mancata progressione del calcolo per 6-8 settimane consigliano di avviare il paziente a procedure urologiche temporanee (posizionamento di doppio J ureterale o di catetere nefrostomico) o definitive (C).

Sezione 2. La valutazione diagnostica e prognostica

2.1 Importanza della valutazione diagnostica

La nefrolitiasi è una malattia che tende spontaneamente a recidivare. La probabilità di una patologia sistemica (iperparatiroidismo, sarcoidosi, iperossalurie primitive e secondarie) nei pazienti in cui viene dimostrato per la prima volta un calcolo nelle vie urinarie è pari a quella dei pazienti recidivanti. La nefrolitiasi può rappresentare pertanto la prima manifestazione di patologie metaboliche sconosciute (20-25). D'altra parte la calcolosi può essere espressione di patologie renali primitive (tubulopatie, malformazioni del rene o delle vie renali).

La conoscenza della composizione del calcolo è rilevante per l'impostazione diagnostica, terapeutica e per la valutazione prognostica della nefrolitiasi (26-28). L'analisi chimico-fisica dei calcoli nella calcolosi cistinica, urica ed infetta se effettuata precocemente può sostanzialmente ridurre il numero di indagini metaboliche ed indirizzare verso un tempestivo intervento terapeutico. L'indagine spettrometrica all'infrarosso sembra quella più idonea nella pratica clinica (29-32).

Raccomandazione (B)

È raccomandabile una tempestiva analisi chimico-fisica del calcolo in quanto la conoscenza della natura del calcolo può ridurre il numero di indagini metaboliche ed indirizzare verso un tempestivo intervento terapeutico nella calcolosi cistinica, urica e infetta.

2.2 Iter diagnostico

Un'accurata anamnesi è essenziale per orientare il percorso diagnostico: familiarità, abitudini alimentari, introito idrico, storia di nefropatie familiari, storia della malattia (pregressi episodi, interventi chirurgici) sono tutti elementi di grande utilità clinica.

Le indagini biomorali essenziali per la definizione diagnostica dell'urolitiasi sono:

- **sangue:** creatinina, acido urico, Na, K, Cl, Ca, P, PTH (se litiasi calcica), emogasanalisi venosa.
- **urine:** esame completo (con sedimento), urocoltura, pH (su urine fresche), test di Brand.

Un iter diagnostico è presentato nell'**appendice A**.

2.3 Valutazione prognostica

Stabilire l'attività della malattia e identificare caso per caso i fattori di rischio per l'insufficienza renale è utile per programmare il follow-up dei pazienti. La litotrissia ha cambiato l'approccio alla calcolosi e ha costituito un progresso maggiore nel trattamento di questa malattia. Il suo impatto sul rischio di recidive e sull'evoluzione della funzione renale va attentamente considerato.

Attività della malattia: L'attività della malattia viene definita in base a:

1. Frequenza delle recidive (un episodio/anno negli ultimi tre anni, oppure >3 episodi negli ultimi 5 anni);
2. Crescita di calcoli non espulsi o comparsa di altri non espulsi;

3. Necessità di ricoveri ospedalieri e/o interventi urologici (nei due anni precedenti), indici di severità e di complicanze della calcolosi;

4. Presenza ed entità dei fattori di rischio metabolico (iperparatiroidismo, presenza di osteopenia).

Fattori di rischio di sviluppo di insufficienza renale nella calcolosi (33-42)

Tra le diverse forme di nefrolitiasi, la calcolosi infetta, primitiva e secondaria, e le calcolosi ereditarie sono cause frequenti di compromissione funzionale renale irreversibile. Le complicanze infettive ed ostruttive, gli interventi urologici, la nefrocalcolosi, le frequenti recidive complicate e la bilateralità della nefrolitiasi, oppure la calcolosi su rene unico sono altrettante condizioni di rischio di compromissione renale. I fattori di rischio possono essere così graduati:

Maggiori: Calcolosi struvitica specialmente se infetta e resistente al trattamento. Forme rare di nefrolitiasi (come la malattia di Dent, l'iperossaluria primitiva e secondaria). Condizione di monorene anatomico/funzionale. Calcolosi in rene trapiantato.

Intermedi: Età pediatrica. Condizioni favorevoli alle infezioni delle vie urinarie come il cateterismo vescicale cronico, la vescica neurogena, il reflusso vescico-ureterale e l'ipertrofia prostatica. Anomalie anatomiche (congenite/acquisite) delle vie urinarie.

Minori: Sesso femminile. Si ritiene che la litotrissia aumenti il rischio di recidive per i frammenti residui che non vengono eliminati. Alcuni studi suggeriscono che ripetute sedute di litotrissia potrebbero avere un effetto negativo sulla funzione renale specialmente in presenza di insufficienza renale. Il problema rimane tuttavia ancora controverso (43-46).

Raccomandazioni (C)

Nelle forme di nefrolitiasi ereditarie è consigliabile effettuare uno screening familiare per porre in atto misure di prevenzione secondaria e terziaria.

È consigliabile utilizzare con prudenza la litotrissia se la funzione renale è compromessa.

Nella calcolosi urica e cistinica sono giustificati tentativi di dissoluzione medica di calcoli *in situ*; questo richiede tuttavia una valutazione preventiva di natura della calcolosi e delle caratteristiche di sede, volume e compliance del paziente (C).

Sezione 3. Profilassi medica della calcolosi

Vengono fornite una serie di Raccomandazioni raggruppate in rapporto alla tipologia chimica del calcolo e gli studi che supportano queste raccomandazioni.

Raccomandazioni A, B, C

Calcoli di ossalato di calcio (47-52)

- Nelle *forme non attive* è sufficiente un trattamento dietetico - idropinico (apporto di liquidi tale da mantenere il volume della diuresi di circa 2 litri/die; dieta normocalorica e normoproteica, a normale contenuto di sale e di calcio) (A).
 - Nelle *forme attive*, oltre al trattamento dietetico-idropinico va considerato il trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico deve essere attuato sulla scorta delle alterazioni metaboliche urinarie e in maniera personalizzata in rapporto alla sua tollerabilità e alla sua efficacia apparente, e dopo aver escluso forme secondarie di calcolosi (vedi prima) (C).
1. Ipercalciuria: diuretici tiazidici (25-50 mg/die) (53-59). È razionale associare un tiazidico con l'amiloride per prevenire l'ipopotassiemia. Il tiazidico può essere associato a citrato di potassio (2-4 g/die) in caso di fallimento della terapia o sviluppo di ipocitraturia e/o ipopotassiemia, quando l'attività litiasica è alta (>2-3 calcoli/anno).
 2. Iperossaluria: non esiste un farmaco specifico e sicuramente efficace (60-64); si raccomanda l'abolizione di alimenti ricchi di ossalato.
 3. Iperuricemia: allopurinolo (150-300 mg/die), con bicarbonato di sodio (2-6 g/die) o citrato di K (2-4 g/die) (59, 65, 66).
 4. Ipocitraturia: citrato di K (1 g/10 kg di peso corporeo) o bicarbonato di Na (2-6 g/die) (67-72).

Calcoli di fosfato di calcio (73-75)

I calcoli di fosfato di calcio rappresentano meno del 10% di tutti i calcoli, ma hanno una forte tendenza a recidivare anche con un adeguato trattamento profilattico.

È qui particolarmente importante prima del trattamento diagnosticare le forme secondarie a iperparatiroidismo, infezioni urinarie ed acidosi tubulare.

Calcoli di acido urico (76-79)

I calcoli di acido urico tendono spesso a recidivare ma un trattamento farmacologico basato sull'aumento del pH urinario (con citrato di K o bicarbonato di Na) e del volume urinario, eventualmente associato al trattamento farmacologico con allopurinolo (solo se presenti iperuricemia/ipericuria), può ridurre drasticamente o abolire le recidive (B).

Calcoli di struvite (81-84)

1. I calcoli di struvite devono essere completamente rimossi e spesso per via chirurgica tradizionale (B).
2. È consigliabile un trattamento antibatterico specifico, soprattutto nelle fasi post-operatorie della malattia, per prevenire le recidive (C).

Calcoli di cistina (85, 89)

La diagnosi di cistinuria è estremamente importante per evitare gravi danni renali.

La profilassi farmacologica basata sull'aumento del volume della diuresi, sull'uso di alcalinizzanti urinari e di farmaci leganti la cistina urinaria, è efficace nella maggioranza dei casi (B):

- terapia idropinica (tale da mantenere una diuresi maggiore di 3 litri/die)
- bicarbonato di Na o citrato di K (regolare il pH urine fra 7-7.5)
- 6-mercaptopropionilglicina (250-500 mg tre volte al dì) o
- penicillamina (150-200 mg per tre volte al dì)

Per la terapia della cistinuria un indice attendibile di efficacia è la presenza di cristalluria cistinica su urine a fresco. Gli interventi terapeutici devono essere graduati sulla base di questo parametro, iniziando con idroterapia ed alcalinizzazione, fino alla somministrazione di tiolici. I farmaci tiolici possono dare una serie di manifestazioni collaterali tra le quali rash cutanei, artralgie e sindrome nefrosica; questi effetti tuttavia sono dose-dipendenti e generalmente reversibili.

Bibliografia

1. Wahlberg J. The renal response to ureteral obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 73: 1.
2. Paajanen H, Tainio H, Laato M. A change of misdiagnosis between acute appendicitis and renal colic. Two cases. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 363.
3. Clark AJ, Norman RW. Mirror pain as an unusual presentation of renal colic. *Urology* 1998; 51: 116.
4. Haddad MC, Sharif HS, Shaled MS, et al. Renal colic: diagnosis and outcome. *Radiology* 1992; 184: 83.
5. Gorelik U, Ulish Y, Yagil Y. The use of standard imaging techniques and their diagnostic value in the workup of renal colic in the setting of intractable flank pain. *Urology* 1996; 47(5): 637-42.
6. Elton TJ, Roth CS, Berquist TH, Silverstein MD. A clinical prediction rule for diagnosis of ureteral calculi in emergency department. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 57-62.
7. Mutgi A, Williams JW, Nettleman M. Renal colic utility of the plain abdominal roentgeogram. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1589-92.
8. Roth CS, Elton TJ, Silverstein. Utility of the plain abdominal radiograph for diagnosis ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 1995; 14: 1311-5.
9. Labreque M, Dostaler LP, Rousselle R, Nguyen T, Poirier S. Efficacy of NSAD in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154 (12): 1381-7.
10. Laerum E, Ommundsen OE, Grondseth JE, Christiansen A, Fagertun HE. Oral diclofenac in the prophylactic treatment of recurrent renal colic. A double-blind comparison with placebo. *Eur Urol* 1995; 28: 108.
11. Stein A, Dov DB, Finkel B, Mecz Y, Kitzes R, Lurie A. Single-dose intramuscular ketoralac versus diclofenac for pain management in renal colic. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 385.
12. Tramer MR, Williams JE, Carrol D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparison of analgesic efficacy of NASID given by different routes in acute and in chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 71.
13. Petrone U, Marascia G, Gaspari G, Petrone D, Tucci C, Di Bartolomeo N. Rupture of the upper urinary tract during renal colic. Two cases. *Min Nefrol Urol* 1995; 47: 193.
14. Fetter TR. Statistical analysis of patients with ureteral calculi. *JAMA* 1963; 127-30.
15. Ueno A, Kawamura T, Ogawa A, Takayasu H. Relation of spontaneous passage of calculi to size. *Urology* 1977; 10: 544-6.
16. Morse RM, Resnik MI. Natural history and treatment in an era of advanced technology. *J Urol* 1991; 145: 263-5.
17. Stecker JF Jr, Gillenwater JYI. Experimental partial ureteral obstruction alteration in renal function. *Invest Urol* 1971; 8, 377-80.
18. Klahr S, Pukerson ML. The pathophysiology of obstructive nephropathy: the role of vasoactive compounds in the hemodynamic and structural abnormalities of the obstructed kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 219.
19. Heyman SN, Fuch J, Jaffe R, et al. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 1997; 51: 653.
20. Ilenderson MJ. Stone analysis is not useful in the routine investigation of renal stone disease. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 297-301.
21. Bon D, Dore B, Irani J, Marronde M, Aubert J. Radiographic prognostic criteria for extracorporeal shock-wave lithotripsy: a study of 485 patients. *Urology* 1996; 48: 556-60.
22. Cohen NP, Parkhouse M, Scott ML, Browsher WG, Crocker P, Whitfield HN. Prediction of response to lithotripsy-the use of scanning electron. *Br J Urol* 1992; 70(5): 469-73.
23. Leusmann DB. Routine analysis of urinary calculi by scanning electron microscopy. *Scan Electron Microsc* 1983; 1: 387-96.
24. Daudon M, Reveillaud RJ. Principal methods for studying the composition and structure of urinary calculi. *Presse Med* 1987; 16: 627-31.
25. Rotunno M, Racca M. Analysis of the composition of 2700 urinary calculi examined by infrared spectrometry, 1979-1989. *Minerva Urol Nefrol* 1984; 41: 225-34.
26. Lehmann DB, McClure GL, Smolens I. Identification of renal calculi by computerized infrared spectroscopy. *Clin Chim Acta* 1988; 173: 107-16.
27. Consensus Conference. Prevention and Treatment of Kidney Stone. *JAMA* 1988; 260: 978-81.
28. Williams G, Chisholm GD. Stone screening and follow-up are necessary? *Br J Urol* 1976; 47: 745-50.
29. Uribari J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1976; 11: 1006-9.
30. Wilson DM. Clinical and laboratory approaches for evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 1989; 141: 760-3.
31. Pak CTC. Etiology and treatment of Urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; XVIII: 624-37.

32. Parks JH, Coe FL. An increasing number of calcium oxalate stone events worsens treatment outcome. *Kidney Int* 1994; 45: 1722-30.
33. Caruana RJ, Buckalew VM. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine* 1988; 67: 84-99.
34. Gupta M, Bolton DM, Gupta PN, Stoller ML. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. *J Urol* 1994; 152: 1086-90.
35. Kinoshita H. Clinical studies on medullary sponge kidney evaluated from urolithiasis. *Nippon HinyokikaGakkai Zasshi, J Urol* 1990; 81: 372-9.
36. Kristensen C, Parks JH, Lindheimer M, Coe FL. Reduced glomerular filtration rate and hypercalciuria in primary struvite nephrolithiasis. *Kidney Int* 1987; 32: 749-53.
37. Linari F, Marangella M, Fruttero B, Bruno M. The natural history of cystinuria: a 15 year follow-up in 106 patients. In: Smith LH, Robertson G, Finlayson B, eds. *Urolithiasis, Clinical and Basic Research*, New York, Plenum Press 1980; 145-54.
38. Lindell Å, Denneberg T, Granerus. Studies on renal function in patients with cystinuria. *Nephron* 1997; 77: 76-85.
39. 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.
40. Singh M, Chapman R, Tresidder GC, Blandy J. The fate of unoperated staghorn calculus. *Br J Urol* 1973; 45: 581-5.
41. Strem SB, Lammert G. Long-term efficacy of combination therapy for struvite staghorn calculi. *J Urol* 1992; 147: 563-6.
42. Strem SB, Geisinger MA. Combination therapy for staghorn calculi in solitary kidneys: functional results with long-term follow-up. *J Urol* 1993; 149: 449-52.
43. Strem SB. Long-term incidence and risk factors for recurrent stones following percutaneous nephrolithotomy, percutaneous nephrolithotomy/extracorporeal shock wave lithotripsy for infection related calculi. *J Urol* 1995; 153: 584-7.
44. Sun BY-C, Lee Y-H, Jiaan B-P, Chen K-K, Chang LS, Chen K-T. Recurrence rate and risk factors for urinary calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1996; 156: 903-6.
45. Williams HE, Smith LH. Primary hyperoxaluria. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS, Goldstein JL, Brown MS eds. *The metabolic basis of inherited disease*, ed 5, New York, Mc Graw-Hill, 1983; 10: 209-30.
46. Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease: a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *Quart J Med* 1994; 87: 473-93.
47. Robertson WG. Diet and calcium stones. *Min Elec Metab* 1987; 13: 228-347.
48. Goldfarb S. The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolithiasis. *End Metab Clin North Am* 1990; 19(4): 805-20.
49. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger Ph. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 642-9.
50. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Longo G, Pisani E. The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol* 1996; 67: 230-6.
51. Parivar F, Low RK, Stoller ML. The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996; 155: 432-40.
52. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839-43.
53. Yendt ER, Cohanin M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* 1978; 13: 397-409.
54. Alhstrand C, Tiselius HG. Metabolic effects of bendroflumethiazide in patients with recurrent calcium oxalate stone disease. *J Urol* 1981; 126: 635-9.
55. Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A, et al. Prevention of calcium nephrolithiasis with low-dose thiazide, amiloride and allopurinol. *Am J Med* 1981; 71: 623-6.
56. Alon U, Costanzo LS, Chan JCM. Additive hypocalciuric effects of amiloride and hydrochlorothiazide in patients treated with calcitriol. *Min Elec Metab* 1984; 10: 379-86.
57. Baggio B, Gambaro G, Marchini F, et al. An inheritable anomaly of red-cell oxalate transport in "primary" calcium nephrolithiasis correctable with diuretics. *N Engl J Med* 1986; 314: 599-604.
58. Churchill DN. Medical treatment to prevent recurrent calcium urolithiasis. *Min Elec Metab* 1992; 327: 1141-52.
59. Coe FL. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* 1997; 87: 404-10.
60. Larsson L, Tiselius HG. Hyperoxaluria. *Min Elec Metab* 1987; 13: 242-50.
61. Baggio B, Gambaro G, Marchini F, et al. Correction of erythrocyte abnormalities in idiopathic calcium-oxalate nephrolithiasis and reduction of urinary oxalate by oral glycosaminoglycans. *Lancet* 1991; 338: 403-5.
62. Sutton RAL, Walker VR. Enteric and mild hyperoxaluria. *Min Elec Metab* 1994; 20: 352-60.
63. Rattan V, Sidhu H, Vaidyanathan S, Thind SK, Nath R. Effect of combined supplementation of magnesium oxide and pyridoxine in calcium-oxalate stone formers. *Urol Res* 1994; 22: 161-5.
64. Goldenberg RM, Giron JAC. Oral pyridoxine in the prevention of oxalate kidney stones. *Am J Nephrol* 1996; 16: 552-3.
65. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986; 27: 1386-9.
66. Pak CYC, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 1986; 146: 863-7.
67. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244: F223-4.
68. Schwille PO, Herrmann U, Wolf C, Berger I, Meister R. Citrate and recurrent idiopathic calcium urolithiasis. *Urol Res* 1992; 20: 145-55.
69. Caudarella R, Fabris T, Bernich P, et al. Effect of potassium citrate therapy on some urinary risk factors promoting renal stone formation. *Ital J Elec Metab* 1994; 8: 31-5.
70. Pak CYC. Citrate and renal calculi: an update. *Min Elec Metab* 1994; 20: 371-7.
71. Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 2069-73.
72. Pak CYC. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351: 1797-801.
73. Klee LW, Brito CG, Lingeman JE. The clinical implications of brushite calculi. *J Urol* 1991; 145: 715-7.
74. Gault MH, Chafe LL, Morgan JM, et al. Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. *Medicine* 1991; 70 (6): 345-59.
75. Gault MH, Parfrey PS, Robertson WG. Idiopathic calcium phosphate nephrolithiasis. *Nephron* 1998; 48: 265-73.
76. Yü T, Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout. *Ann Intern Med* 1967; 67: 1133-47.
77. Rodman JS, Williams JJ, Peterson CM. Dissolution of uric acid calculi. *J Urol* 1984; 131: 1039-44.
78. Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Min Elec Metab* 1994; 20: 424-31.
79. Asplin JR. Uric acid stones. *Sem Nephrol* 1996; 16 (5): 412-24.
80. Griffith DP, Gibson JR, Clinton CW, Musher DM. Acetohydroxamic acid: clinical studies of a urease inhibitor in patients with staghorn renal calculi. *J Urol* 1978; 119: 9-15.

81. Silverman DE, Stamey T. Management of infection stones: the Stanford experience. *Medicine* 1983; 62(1): 44-51.
82. Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones. *Min Elec Metab* 1987; 13: 278-85.
83. Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int* 1990; 45: 336-41.
84. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, et al. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol* 1995; 151: 164-6.
85. Dahlberg PJ, Van Den Berg CJ, Kurtz SB, Wilson DM, Smith LH. Clinical features and management of cystinuria. *Mayo Clin Proc* 1997; 52: 533-42.
86. Crowhal CJ. Cystinuria-an experience in management over 18 years. *Min Elec Metab* 1987; 13: 286-93.
87. Sakhaee K. Cystinuria: pathogenesis and treatment. *Min Elec Metab* 1994; 20: 414-23.
88. Goodyer PR, Khoury M. Cystinuria: current approaches to medical management. *J Nephrol* 1995; 8: 35-8.
89. McDonald WB, Fellers FX. Penicillamine in the treatment of patients with cystinuria. *JAMA* 1996; 97(6): 116-22.

Appendice A

NEFROLITIASI ITER DIAGNOSTICO

Analisi chimica del Asse PTH calcolo o reperti Rx specifici	Uricemia (1)	Calciuria 24 ore	Uricuria 24 ore	Cistina 24 ore	Citraturia 24 ore (2)	Ossaluria 24 ore	pH urine 24 ore	(3)	
Ignota o calcica	N	n.d.	N/E	N/E	N	N/R	N/E (4)	n.d.	Calcolosi idiopatica
	N	n.d.	N/E	N/E	E	n.d.	N/E	n.d.	Cistinuria (5)
	Alterato	n.d.	E	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Iperparatiroidismo
	N	n.d.	N/E	n.d.	N	R	n.d.	>5.5	Calcolosi da ATR distale incompleta (6)
Nefrocalcinosi	N	n.d.	E	n.d.	N	N/R	n.d.	N/>5.5	Midollare a spugna o ATR (6)
	Alterato	n.d.	E	n.d.	N	n.d.	n.d.	n.d.	Iperparatiroidismo
Struvite (7)	N	n.d.	N/E	N/E	N	N/R	N/E	>7	Calcolosi infetta primitiva
	Alterato	n.d.	E	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	>7	Calcolosi infetta da iperparatiroidismo
Acido urico (8)	N	E/N	n.d.	E/N	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Calcolosi uratica
	N	R	n.d.	E	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Calcolosi uratica da tubulopatia
Cistina	N	n.d.	n.d.	n.d.	E	n.d.	n.d.	n.d.	Cistinuria (5)

Legenda:

ATR: acidosi tubulare renale; N: normale; E: elevato; R: ridotto; n.d.: non diagnostico;

1) Asse PTH (calcemia, calcio ionizzato plasmatico, fosforemia, PTH molecola intatta)

2) Test di Brand (Nitroprussiato sodico) da confermare con aminoacidogramma per escludere forme eterozigoti

3) pH su urine fresche dopo digiuno notturno e con urocoltura negativa

4) Per Oxur E si intendono valori intorno a 40-60 mg/die; se superiori a 100 mg/die considerare la diagnosi di Iperossaluria Primitiva

5) Estendere l'indagine ai fratelli

6) Confermare con i test di acidificazione

7) Immagine radiologica indicativa di calcolosi infetta (ad es. calcolosi a stampo, ecc)

8) Immagine radiologica indicativa (calcolosi radiotrasparente)