

# LITIAZA URINARĂ LA COPIL

**Prof. Dr. V. Popescu**

*Clinica de Pediatrie, „Spitalul Clinic de Copii Dr. V. Gomoiu“, București*

## REZUMAT

Articolul trece în revistă diversele cauze și boli asociate cu nefrolitiază la copil. Evaluarea inițială a cauzelor nefrolitiazii [*metabolice* (hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricozuria, cistinuria); *infecțioase*], a diagnosticului (evaluare inițială, evaluare metabolică, imagistică), a tratamentului medical și a prognosticului sunt prezentate. În final se subliniază că în ciuda răspunsului excelent la tratament în cele mai multe cazuri de urolitiază, o terapie pe termen lung este indicată, în special la copiii cu forme complexe de litiază urinară, deoarece insuficiența renală sau stadiul final de insuficiență renală pot să se dezvolte.

**Cuvinte cheie:** Litiază urinară; prezentare clinică; cauzele urolitiazii; tratament medical; prognostic; copil

## ABSTRACT

### Medical evaluation and treatment of Urolithiasis

This article reviews the different causes and disease states associated with nephrolithiasis in the pediatric population. The initial evaluation and the metabolic evaluation of children with nephrolithiasis are reviewed. Treatment modalities for the different stones types are also described. Despite the excellent response to treatment noted in most children with urolithiasis, long-term nephrologic care is indicated, particularly for children who have more complex forms of renal stone disease, because renal insufficiency or end-stage renal disease may develop.

**Keywords:** Urolithiasis; clinical presentation; causes of nephrolithiasis; diagnostic; medical treatment; prognosis; children

Nefrolitiază este responsabilă de 1 caz la 1000 până la 1 caz la 7600 copii internați anual în SUA. Prevalența nefrolitiazii variază pe regiuni, dar este mult mai comună în sud-estul țării. La populația pediatrică, băieții au o ușoară predominanță pentru boala litiazică cu un raport B/F de 1,4:1-2,1:1 (Gearhart și colab, 1991; Diamond, 1991; Perrone și colab, 1992; Sarkissian și colab, 2001). Nefrolitiază este mai frecventă la copiii albi; copiii afro-americieni și asiatici sunt numai rar afectați (Gillespie și colab, 2004; Bleyer și colab, 1992). 75% din copiii cu nefrolitiază au o predispoziție identificabilă prin formarea de calculi (Milliner și colab, 1993; Lim și colab, 1996; Choi și colab, 1987; Stapleton și colab, 1987). Factorii de risc metabolici sunt cotați la peste 50% din cazuri (Milliner și colab, 1993; Stapleton și colab, 1987; Lande și colab, 2005; Polinsky și colab, 1987), anomaliile structurale ale tractului urinar sunt socotite la 32%, iar infecțiile la 4% (Polinsky și colab, 1987). Uneori se constată mai mult decât un factor predispozant în evaluarea unui copil cu nefrolitiază (Milliner și colab, 1993).

## 1. TABLOUL CLINIC

La adult litiază urinară se caracterizează în mod tipic prin dureri la nivelul flancului (drept sau stâng) și hematurie.

Tabloul clinic clasic este mai puțin comun la copil. Vârsta este un factor important în „patternul“ de prezentare. 94% din adolescenți prezintă dureri în flanc (uni sau bilateral), în comparație cu numai 56% din copiii între 0 și 5 ani (Milliner și colab, 1993). Hematuria (macro- sau microscopică) este constatată la 33% până la 90% din copiii din toate grupele de vârstă care au nefrolitiază (Gillespie și colab, 2004). Infecția de tract urinar este o manifestare frecventă la copiii preșcolari (Milliner și colab, 1993). Sugarii pot prezenta manifestări clinice de tipul colicilor.

La copiii Nord-Americani, cele mai multe cazuri de litiază sunt constatate în rinichi (Gearhart și colab, 1991; Milliner și colab, 1993; Kraus și colab, 1999), calculii vezicali apărând doar la 10% din cazuri. Litiază vezicală este endemică, în contrast cu alte zone ale lumii (Sarkissian și colab, 2001; Robertson, 1996). Litiază urinară este constatată endemic, în relație cu dieta (Robertson, 1996; Milliner, 1995), în timp ce calculii vezicali sunt constatați la copiii Nord-Americani, în relație cu anomaliile urologice (Milliner, 2004).

## 2. CAUZELE NEFROLITIAZEI

### 2.1. Hipercalciuria

Hipercalciuria, definită ca excreția urinară de calciu mai mare decât 4mg/kg/zi (Milliner, 2004)

este constatată la 4% dintre copiii sănătoși (Moore, 1981; Kruse și colab, 1984). Hiper calciuria reprezintă 30-50% din factorii de risc metabolici identificați la copiii cu nefrolitiază (Milliner, 2004).

Cele mai frecvente cazuri de hiper calciurie sunt idiopatice, fie sporadice sau familiale (Milliner, 2004). Adesea hiper calciuria este descoperită la investigarea unei hematurii microscopice, anterior formării de calculi. Probabilitatea ca ulterior un astfel de caz să dezvolte calculi renali este estimată a fi între 4% și 17% (Stapleton, 1990; Garcia și colab, 1991; Polito și colab, 2000; Alon și colab, 2000). Deși fiziopatologia hiper calciuriei idiopatice este neclară, un studiu recent a demonstrat că unii pacienți cu hiper calciurie idiopatică au un număr crescut de receptori ai vitaminei D, în comparație cu cazuri control (Favus și colab, 2004). O creștere a răspunsului la vitamina D poate conduce la o creștere a absorbției intestinale a calciului, reabsorbției osoase și scăderea reabsorbției tubulare a calciului.

O cauză rară de hiper calciurie este *boala Dent*, care este determinată de o mutație X-linkată a genei renal-specifice a canalului de clor (CLCN5), localizată pe cromozomul Xp 11.12 (Lloyd și colab, 1996). În prezent, 19 mutații diferite au fost identificate (Stapleton, 1998). Simptomele prezente la subiecții de sex masculin includ nefrocalcinoză, hiper calciuria și nefrolitiază (Scheinman, 1998). Factorul care contribuie cel mai mult la formarea calculilor la acești pacienți este hiper calciuria (Milliner și colab, 2004). În cursul perioadelor cu funcție renală normală, ratele de excreție ale oxalatului și citratului urinar sunt normale (Scheinman, 1998). Pacienții prezintă disfuncție tubulară renală care se manifestă prin proteinurie cu greutate moleculară joasă, și afectarea absorbției fosforului (Scheinman, 1998).

Aminoaciduria, glucozuria și scăderea capacității de concentrare renală pot fi prezente (Scheinman, 1998). În timp, insuficiența renală și în final insuficiența renală și rahitismul se pot dezvolta (Scheinman, 1998). Nivelurile serice ale fosforului sunt tipic normale sau scăzute. Secundar, nivelurile de 1,25-dihydroxyvitamina D sunt frecvent crescute, în timp ce concentrația hormonului paratiroidian este frecvent mai joasă (Scheinman, 1998). Purtătorii de sex feminin pot avea o proteinurie cu greutate moleculară joasă, asimptomatică (Reinhart și colab, 1995), dar, ocazional, dezvoltă nefrolitiază și afectare renală (Igarashi și colab, 2000).

Alte cauze de hiper calciurie includ *acidoza tubulară renală distală*, *rinichiul cu medulară spongioasă (medullary sponge kidney)* și *folosirea*

*unor medicații ca ACTH (hormonul adrenocorticotrop), diureticele de ansă, teofilina și corticosteroizii* (Gillespie și colab, 2004; Bleyer și colab, 1992; Polinsky și colab, 1987).

Cei mai mulți copii care au hiper calciurie sunt normocalcemici (Gillespie și colab, 2004). Dacă hiper calciemia este identificată cauzele includ hiperparatiroidismul primar, imobilizarea, hipo- sau hipertiroidismul, excesul de adrenocorticoستيروizi (endogen sau exogen), insuficiența adrenală, metastazele osteolitice, hiper calciemia idiopatică a sugarului, sarcoidoza, hipervitamina D, sindromul *milk alkali*, sindromul Williams și, rar, mutațiile receptorului *calcium-sensing* (Gillespie și colab, 2004; Bleyer și colab, 1992; Polinsky și colab, 1987; Milliner, 1995).

## 2.2. Hiper oxaluria

Hiper oxaluria este constatată aproximativ la 20% din copiii care au nefrolitiază (Milliner și colab, 1993; Bobles și colab, 1984; Neuhaus și colab, 2000). Oxalatul este prezent în multe grupe de alimente comune. Oxalatul endogen, de asemenea, este produs în cadrul metabolismului acidului ascorbic, glicinei, purinelor și altor amino-acizi (Bleyer și colab, 1992). Oxalatul urinar este produs prin precipitarea secundară datorită solubilității sale scăzute ( $pK_a < 1,2$ ) (Williams și colab, 1983). Hiper oxaluria enterică poate fi rezultatul dietei bogate în oxalat și se observă la copiii cu malabsorbție (Bleyer și colab, 1992). Alimentele bogate în oxalat includ sfecla, napii/gulia, rhubarba, căpșunile, fructele principale, cartofii, ceaiul, cacaoa, piperul, ciocolata, pătrunjelul, spanacul, nucile și sucurile citrice (Bleyer și colab, 1992; Milliner, 2004; Smith, 1980). Excesul de vitamina C este metabolizat în oxalat și poate conduce la hiper oxalurie. Hiper oxaluria idiopatică ușoară este în mod obișnuit constatată paralel cu hiper calciuria idiopatică (Neuhaus și colab, 2000; Smith, 1991). La copiii care au malabsorbție, creșterea nivelului de oxalat nelegat conduce la o absorbție crescută a oxalatului enteric (Bleyer și colab, 1992). De asemenea, la pacienții cu malabsorbție, prezența crescută de săruri biliare în lumenul intestinal afectează epiteliul colonic, care duce la creșterea absorbției oxalatului (Bleyer și colab, 1992; Milliner, 2004).

Hiper oxaluria primară este o anomalie autozomal-recesivă determinată de anomalii/defecte ale enzimelor hepatice care determină o supraproducție marcată de oxalat. Tipul I de hiper oxalurie primară este determinat de o deficiență a enzimei hepatice *alanine: glyoxylat aminotransferază* (AGT), a cărei genă este localizată pe banda cromozomului 2q37.3

(Danpure, 2001). Tipul II de hiperoxalurie primară este determinat de o anomalie a enzimei glyoxylat reductază/hidroxypiruvat reductază, a cărui genă este localizată pe cromozomul 9 (Cramer și colab, 1999). O anomalie a acestei enzime conduce la hiperoxalurie și acidurie hiperglicerică (Milliner, 2004). Copiii cu hiperoxalurie primară tipică excretă cantități mari de oxalat (excreția urinară medie de oxalat este de 2,2 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24 ore și de 1,61 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24 ore, în tipurile I și II de boală (Milliner și colab, 2001). Cei mai mulți din cei cu tipul I și II de boală prezintă urolitiază sau nefrocalcinoză în cursul perioadei de sugar și de copil mare. Formarea agresivă de calculi este comună în ambele tipuri de boală, dar, de obicei, tipul I de boală se prezintă cu un tablou clinic mai sever decât tipul II (Milliner și colab, 2001). Insuficiența renală se poate dezvolta din perioada de sugar până în a 5-a decadă de viață, ca rezultat al efectelor toxice ale oxalatului asupra tubilor renali, repetate episoade de nefrolitiază și nefrocalcinoză (Milliner, 2004; Milliner și colab, 1994; Cochat și colab, 1999). Depozitarea sistemică de cristale de oxalat de calciu în alte organe poate conduce, de asemenea, la o semnificativă morbiditate.

### 2.3. Hiperuricozuria

Hiperuricozuria a fost demonstrată la 2-10% din copiii și adolescenții cu o predispoziție metabolică de litiază renală (Milliner, 2004). Acidul uric este un acid slab care există sub formă relativ insolubilă non-ionizată sub pH de 5,5 (Bleyer și colab, 1992). Tendința sa la formarea de calculi crește semnificativ în urina acidă.

Nefrolitiază idiopatică cu acid uric pare a fi transmisă după modelul autozomal-dominant, cu debut mai precoce de a doua decadă de viață (Wynngaarden și colab, 1983). De obicei afectează indivizi descendenți din italieni sau evrei și determină urolitiază severă, recurentă. pH-ul urinar și ratele de excreție ale amoniacului sunt disproporționat mai joase la acești pacienți (Coe și colab, 1986). Mulți copii (12-40%) care au hiperuricozurie idiopatică au o hipercalcemie coexistentă (Gillepsie și colab, 2004).

Supraproducția de acid uric poate fi rezultatul unei erori înnăscute ale metabolismului purinelor.

Fosforibozil pirofosfatul se acumulează parțial sau complet în deficiența de fosforiboziltransferază. Acumularea de fosforibozil pirofosfat duce la supraproducția și excreția crescută de acid uric (Polinsky și colab, 1987). Pacienții cu deficiență parțială de hipoxantin-guanin fosforiboziltransferază prezintă adesea, din perioada inițială a decadelor a doua de viață, nefrolitiază cu acid uric și unii din

aceștia au artrită gutoasă (Kelley și colab, 1983). Deficiența completă de hipoxantin-guanin fosforiboziltransferază sau sindromul *Lesch-Nyhan* se caracterizează prin retard mintal, spasticitate, coreoatetoză și un comportament tradus prin automutilare asociat cu hiperuricemie și hiperuricozurie (Polinsky și colab, 1987; Kelley și colab, 1983). Deficiența de glucoză-6-fosfatază (tipul I de glicogenoză) poate, de asemenea, să se prezinte cu hiperuricemie și să se asocieze cu creșterea nivelului intracelular de fosforibozil pirofosfat (Polinsky și colab, 1987).

Alte stări de boală pot conduce la o creștere a frecvenței nefrolitiazii cu acid uric. Pacienții cu boală intestinală au o predispoziție la litiază urică, cu o medie de prezentare a litiazii la 7 ani după diagnosticul inițial al bolii intestinale (Parks și colab, 2003).

Frecvența crește mai departe dacă există un istoric de intervenție chirurgicală pe colon; această asociere se consideră a fi secundară unei scăderi a debitului urinar și unui pH urinar scăzut (Parks și colab, 2003).

Pacienții cu litiază renală care au diabet zaharat tipul 2 au o prevalență înaltă de nefrolitiază cu acid uric, în comparație cu populația generală (Pak și colab, 2003), situație care se consideră a fi secundară rezistenței la insulină care determină scăderea excreției renale de amoniac și afectarea tamponării ionilor de hidrogen și excesiva aciditate a urinei (Maalouf și colab, 2004). Un studiu recent conchide că pH-ul urinar este invers corelat cu greutatea corporală la pacienții cu calculi (Maalouf și colab, 2004). Această chestiune poate deveni problematică la populația pediatrică în „situația“ unei recente epidemii de obezitate (Nicoletta și Lande, 2006).

### 2.4. Cistinuria

Calculii de cistină reprezintă mai puțin de 1% din cazurile de nefrolitiază la populația adultă (Bleyer și colab, 1992), dar de aproximativ 6% din populația pediatrică (Polinsky și colab, 1987). Cistina este un dimer al aminoacidului cisteină și este insolubil (Bleyer și colab, 1992). Cistinuria, anomalie de transport la nivel tubular renal, este o entitate autozomal-recesivă care a fost identificată la 2-7% dintre copiii cu litiază renală metabolică (Milliner și colab, 1996; Polinsky și colab, 1987). Prevalența sa variază în diferitele zone ale globului, dar este de aproximativ 1/7000 la populația generală a Europei și Statelor Unite ale Americii (Bruno și colab, 1997; Goodyer și colab, 2000). Au fost identificate mutații fie pe gena *SLC3A1* a brațului cromozomului 2 ce codifică proteina r BAT, fie pe gena *SLC7A9* a cromozomului 19 (Purroy și colab,

1996; Chesney, 1998; Feliubadalo și colab, 1999). Au fost descrise subtipuri homozigote, heterozigote și heterozigote compuse, cu homozigoți ce excretă cea mai mare cantitate de cistină (Goodyer și colab, 1998; Rosenberg și colab, 1966).

Indivizii afectați prezintă o creștere a excreției a patru aminoacizi dibazici: cistină, ornithină, arginină și lizină. La vârsta de 1 an, un homozigot excretă în urină cistină peste 1000  $\mu\text{mol/g}$  creatinină cu o rată de excreție medie de 4500  $\mu\text{mol/g}$  creatinină (Goodyer și colab, 1998). La un volum obișnuit de urină, această rată de excreție depășește solubilitatea sa (Milliner, 2004). Purtătorii heterozigoți pot, de asemenea, avea calculi deoarece au demonstrat că excretă peste 2400  $\mu\text{mol/g}$  creatinină (Milliner, 2004). Formarea recurentă de calculi de-a lungul vieții este caracteristică pacienților cu forma homozigotă de cistinurie (Milliner, 2004).

## 2.5. Infecția

Obstrucția funcțională sau anatomică a tractului urinar predispune copiii la urolitiază prin promovarea stazei urinare și infecției. Deoarece cei mai mulți pacienți cu anomalii urologice nu prezintă litiază, o evaluare metabolică completă trebuie efectuată la orice copil care are litiază renală, fără deosebire de prezența oricărei anomalii de dezvoltare a tractului urinar.

Copiii cu un istoric de infecții repetate ale tractului urinar pot fi la risc pentru nefrolitiază, în special dacă agenții patogeni conțin enzima urează, care determină un pH urinar crescut care facilitează/promovează supersaturația urinei cu *struvite* și fosfat de calciu apatită. Pacienții cu vezică urinară mărită chirurgical sunt la risc pentru dezvoltarea de calculi vezicali, de cele mai multe ori *struvite* calculi. Pacienții care au o creștere a segmentelor intestinale sunt la risc crescut, opus pacienților care au o vezică urinară crescută cu mucoasă gastrică (Gillespie și colab, 2004).

## 3. DIAGNOSTIC

### 3.1. Evaluarea inițială

Evaluarea inițială a unui copil cu nefrolitiază trebuie să înceapă cu o anamneză detaliată. Istoricul familial trebuie să fie obținut cu specificarea dacă există alți membri ai familiei care sunt cunoscuți că prezintă nefrolitiază, artrită, gută sau o boală renală. Când evaluarea rudelor de prim grad prezintă hiper-calciurie și urolitiază, mai mulți de 40% au urolitiază (Stapleton, 1998). Un istoric dietetic detaliat este, de asemenea, important, cu atenție asupra aportului de proteine, sodiu, calciu și oxalat.

### 3.2. Evaluarea metabolică

Nivelul seric al acidului uric, electroliților, creatininei, calciului, fosforului și bicarbonatului trebuie să fie măsurate. Nivelul seric al hormonului paratiroidian trebuie obținut la copiii care au hiper-calciurie, hipercalcemie sau hipofosfatemie.

Fosfataza alcalină serică crescută poate indica o posibilă reabsorbție osoasă. Colectarea de urină timp de 24 de ore pentru sodiu, calciu, urină, oxalat, citrat, creatinină și cistină trebuie să fie evaluată. Ideal, colectarea de urină trebuie să fie obținută la cel puțin 6 săptămâni după expulzia unui calcul. Se recomandă colectarea a două eșantioane de urină la interval de 24 de ore. Determinarea supersaturației urinei în fosfat de calciu, oxalat și urați poate fi utilă, dar un recent studiu conchide că la copil, aceste studii nu oferă mai multe informații adiționale, în raport cu datele obținute de volumul urinar în decurs de 24 de ore. Cei mai mulți copii cu valori supersaturate crescute au volume urinare <1ml/kg/oră (Lande și colab, 2005). Rata de excreție a creatininei urinare poate fi utilă când se verifică într-o adecvată cantitate de urină, cei mai mulți copii excretând  $\geq 15\text{-}20$  mg/kg/24 de ore. Dacă excreția creatininei este semnificativ mai mare sau mai mică, ea poate indica fie o supra- sau subcolectare de urină. În tabelul 1 sunt prezentate valorile anormale ale componentelor biochimice ale urinei în urina colectată în decurs de 24 de ore (Milliner, 2004).

Dacă, colectarea urinei în 24 de ore este dificilă, la copilul mic standardele constituenților chimici ai urinei (calciu, oxalat, acid uric, magneziu, citrat, cistină) se obțin pe un singur specimen de urină, prin colectarea concentrației creatininei în urină (a se vedea tabelul 1).

Raportul calciu/creatinină scade cu vârsta. Dacă este posibilă suspectarea hiper-calciuriei pe o singură mostră de urină, luată la întâmplare, trebuie confirmată cu urina colectată în 24 de ore. Excreția de acid uric este mai mare la sugar și scade lent în copilărie până în adolescență, când excreția este comparabilă cu cea de la adult (Gillespie și colab, 2004).

O urocultură trebuie efectuată pentru a exclude posibilitatea unei infecții acute sau cronice de tract urinar. Examenul de urină poate fi util, în special dacă sunt notate prezența de cristale. Cristalele de cistină sunt incolore, plate și hexagonale și dacă sunt prezente în urină ele constituie un criteriu diagnostic de cistinoză. Aceste cristale sunt identificate în mai puțin de 30% dintre cazuri la pacienții homozigoți (Gillespie și colab, 2004). Analiza calculilor trebuie efectuată în orice situație de colectare a unui calcul.

**Tabelul 1**

Examenul biochimic al urinei: valori normale (după Milliner DS, 2004)

Consti-tuentul urinei	Vârsta	Efectuat întâmplător	Timpul de efectuare	Comentarii
Calciu	0-6 luni 7-12 luni ≥ 2 ani	< 0,8 mg/mg creat < 0,6 mg/mg creat < 0,21 mg/mg creat	< 4 mg/kg /24 ore	Variații prandiale Dependent de sodiu
Oxalat <sup>a</sup>	≤ 1 an 1-5 ani 5-12 ani > 12 ani	0,15-0,26 mmol/mmol creat 0,11-0,12 mmol/ mmol creat 0,006-0,15 mmol/ mmol creat 0,002-0,083 mmol/ mmol creat	≥ 2 ani; < 0,5 mmol/1,73m <sup>2</sup> / 24 ore	Ex. randomizat de urină mmol/mmol, cu dependență crescută de vârstă Rata de excreție /1,73m <sup>2</sup> constantă în perioada copilăriei și la vârsta adultă
Acid uric	Nou-născut la termen > 3 ani	3,3 mg/dl GFR <sup>b</sup> < 0,53 mg/dl GFR <sup>b</sup>	< 815 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24 ore	Rata de excreție / 1,73 m <sup>2</sup> peste vârsta de 1 an, constantă în cursul copilăriei
Magneziu	> 2 ani	< 0,12 mg/mg creat	< 88 mg/1,73 m <sup>2</sup> / 24 ore	Rata de excreție / 1,73 m <sup>2</sup> / constantă în cursul copilăriei
Citrat		> 180 mg/g creat > 400 mg/g creat		Date disponibile în copilărie
Cistină		< 75 mg/g creat	< 60 mg/1,73 m <sup>2</sup> / 24 ore	Cistină > 250 mg/g creat sugerează cistinuria homozigotă

Abrevieri: creat = creatinină; GFR = rata de filtrare glomerulară

<sup>a</sup> Oxalat oxidaza – evaluarea; <sup>b</sup> / mg/dl acid uric = concentrația serică a creatininei/concentrația urinară a creatininei

#### 4. IMAGISTICĂ

Pe radiografiile abdominale calculii de *struvite* și cistină sunt mai puțin radio-opaci decât calculii de calciu (Milliner, 2004). Calculii de acid uric sunt radiotransparenți (Bleyer, 1992). Ultrasonografia evidențiază multe tipuri de calculi (incluzând pe unii calculi radiotransparenți) și poate identifica obstrucțiile urinare posibile sau nefrocalcinosa. CT-scan fără substanță de contrast este superioară urografiei i.v. în evaluarea calculilor. CT-scan are o mare sensibilitate și specificitate (96-98%) și nu necesită substanță de contrast (Gillespie și colab, 2004).

Spre deosebire de ultrasonografie, CT are capacitatea de a evidenția calculii de dimensiuni mici și are un mai mare potențial de a identifica diagnostice alternative dacă un calcul nu este prezent.

#### 5. TRATAMENTUL MEDICAL

##### 5.1. În toate cazurile de litiază urinară

Aportul crescut de lichide constituie prima măsură terapeutică pentru toate tipurile de calculi. Deși această măsură este eficientă în tratamentul oricărei cauze de nefrolitiază, complianța pe termen lung cu un regim crescut de lichide este frecvent modestă (Alon și colab, 2004). Creșterea volumului de urină la peste 2 l/zi la adolescenții cu nefrolitiază trebuie

să fie ideală (Milliner, 2004). Pacienții asimptomatici și pacienții la care nu se asociază o obstrucție iminentă pot fi tratați conservator (Milliner, 2004). Cei mai mulți calculi cu diametrul mai mic de 5 mm pot trece spontan, chiar la copiii tineri (Pietrow și colab, 2002).

##### 5.2. Hipercalciuria

Tratamentul inițial al hipercalciuriei la un copil cu nefrolitiază constă în creșterea aportului de lichide, reducerea sodiului din dietă și reducerea excesivă a calciului din dietă până la recomandarea zilnică permisă.

O grijă deosebită trebuie avută pentru a nu restricționa aportul de calciu la cantități mai mici decât cele indicate în diverse ghiduri. Restricția sodiului în dietă poate contribui la reducerea pierderilor de calciu urinar, în special la pacienții cu aport excesiv de sodiu în dietă (Silver și colab, 1983). Aportul excesiv de proteine în dietă trebuie să fie evitat, de asemenea, deoarece cercetările au demonstrat că acestea cresc producția endogenă de acid și conduc la acidoză metabolică, care crește reabsorbția calciului din oase și excreția urinară de calciu (Lewandowski și colab, 2004). Dacă aceste măsuri nu sunt eficiente se poate adăuga în terapie un diuretic tiazidic (Milliner, 2004). Diureticele tiazidice sunt hipocalciurice și natriuretice. Tiazidele stimulează nu numai direct reabsorbția tubulară a calciului, dar, de asemenea, cresc re-

absorbția calciului în tubul proximal, secundar contracției medii a volumului (Bleyer și colab, 1992). Efectele diureticelor tiazidice sunt exercitate „din plin” când sunt asociate cu restricția de sare și sunt blocate de sodiul excesiv din dietă (Coe și colab, 1996). Hipokalemia care poate fi precipitată prin utilizarea unui diuretic tiazidic trebuie să fie corectată deoarece ea poate conduce la acidoză intracelulară și la scăderea excreției urinare de citrat (Bleyer și colab, 1992). Nivelul lipidelor serice trebuie monitorizat periodic la pacienții cu diuretice tiazidice, deoarece creșterea colesterolului seric total și a colesterol-lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL colesterol) constituie efecte adverse ale acestor medicamente (Elliott, 1995). Amiloridul, de asemenea, stimulează reabsorbția calciului la nivelul tubului renal distal și poate fi asociat la un diuretic tiazidic pentru efectele aditive, dacă persistă hiper calciuria (Bleyer și colab, 1992). Fosfatul neutru poate fi utilizat ca terapie adjuvantă în nefrolitiaza secundară hiper calciuriei (Milliner, 2004).

La pacienții cu prezența de calculi de oxalat de calciu, suprasaturația de oxalat de calciu este cel mai mult afectată de concentrația urinară de oxalat (Lewandowski și colab, 2004).

Restricția dietetică de calciu crește riscul formării de calculi prin creșterea suprasaturației acestui oligoelement, deoarece mai mult oxalat este absorbit de tractul gastrointestinal (Lewandowski și colab, 2004). În speranța scăderii acestei absorbții de oxalat, dieta și suplimentarea de calciu au fost încercate cu rezultate contradictorii. În două studii populaționale largi, calciul din dieta alimentară scade semnificativ riscul formării de calculi la pacienții de sex masculin și feminin, dar calciul suplimentar s-a constatat că realizează o creștere semnificativă a riscului formării de calculi la femei (Curhan, 1993; Curhan și colab, 1997). Aceste studii

ce au examinat suplimentarea de calciu fie pentru boala litiazică, fie pentru osteoporoză – nu au constatat nici o creștere a riscului formării de calculi de oxalat de calciu (Sakhae și colab, 1994; Levine și colab, 1994; Domrongkitchaiporn și colab, 2002). Se recomandă zilnic 800-1200 mg de calciu în dietă (Wahl și colab, 2000). Dacă această cantitate este mai mare, nivelurile calciului în urină trebuie monitorizate deoarece ele pot crește semnificativ. Dacă se folosesc suplimentări de calciu, acestea trebuie administrate cu o alimentație adecvată vârstei pentru a preveni absorbția de oxalat de calciu. În continuare trebuie efectuate studii în ceea ce privește rolul suplimentării de calciu în formarea de calculi.

### 5.3. Alte cauze

Unii pacienți care au nefrolitiază idiopatică se constată că au hipocitriurie. Citratul urinar acționează ca un inhibitor de calculi prin formarea unui complex solubil cu calciu (Bleyer și colab, 1992). Suplimentarea de citrat poate fi administrată la pacienții cu hipocitriurie. Se preferă citratul de potasiu citratului de sodiu pentru a evita excesul aportului de sodiu, care poate exacerba hiper calciuria. Doza de citrat de potasiu trebuie să fie titrată pentru a menține citratul urinar în limite normale (Bleyer și colab, 1992).

Copiii cu alte cauze metabolice de nefrolitiază trebuie să primească o terapie specifică bolii. Exemple de tratamente disponibile includ: piridoxina, cofactorul AGT pentru tratamentul hiper oxaluriei primare, tiopronin, D-penicilamină, și captopril pentru tratamentul cistinuriei, allopurinolul pentru tratamentul hiperuricozuriei și terapia supresivă antibiotică cronică pentru calculii *struvit*.

În tabelul 2 se prezintă terapia sugestivă pentru urolitiaza determinată de anomalii metabolice.

**Tabelul 2**  
Terapie sugerată în urolitiazele determinate de anomalii metabolice\*

Anomalia metabolică	Terapia inițială	Terapia de linia a doua
Hiper calciuria	Reducerea Na <sup>+</sup> din dietă Calciul în dietă în raport cu RDA (doza recomandată permisă) Tiazide	Citrat de potasiu Fosfat neutral
Hiper oxaluria	Ajustarea dietei de oxalat Citrat de potasiu	Fosfat neutral <sup>a</sup> Magneziu Pyridoxal <sup>a</sup>
Aciduria hipocitrică	Citrat de potasiu Bicarbonat	
Hiperuricozuria	Alcalinizare	Allopurinol Tiopronin (Thiola)
Cistinuria	Alcalinizare Reducerea Na <sup>+</sup> în dietă	D-penicilamină Captopril

a – Terapia inițială în hiper oxaluria primară

\* După: Milliner DS – Urolithiasis. În: Pediatric nephrology Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.1104

Sunt disponibile și alte terapii nonspecifice. Fosfatul neutru crește concentrația de pyrofosfat urinar, care acționează ca un inhibitor al formării de cristale de oxalat de calciu (Polinsky și colab, 1987; Milliner și colab, 1994). Orthofosfatul scade, de asemenea, producția de vitamina D, complexe de calciu din scaun/fecale și stimulează reabsorbția calciului în tubul distal renal (Bleyer și colab, 1992).

Tolerabilitatea poate fi limitată de diaree sau hiperfosfatemie. Suplimentarea de magneziu s-a demonstrat că scade absorbția oxalatului la nivel gastrointestinal, dar nu este efectivă ca și suplimentarea de calciu (Lieberman și colab, 2000) și s-a asociat cu o creștere în excreția urinară a magneziului și calciului (Fetner și colab, 1978; Ettinger și colab, 1984).

## 6. PROGNOSTIC

Recurența bolii litiazice apare la 60% din adulți în decurs de 9 ani de la episodul inițial (Coe și colab, 1986). În trecut, numai în aproximativ 16% dintre cazuri la copii (zona, 3,7% – 44,4%) au fost notați cu recurență a nefrolitiazii (Polinsky și colab, 1987). Într-un articol mai recent rata de recurență este cotate la 67% în cursul unei urmăririi/monitorizării în decurs de 59 de luni (Milliner și colab, 1993). În ciuda unui excelent răspuns la tratament la cei mai mulți copii cu urolitiază, îngrijirile nefrologice pe termen lung sunt indicate, în special la copiii care au forme mai complexe de boală renală litiazică, deoarece insuficiența renală sau boala renală în stadiul final pot să se dezvolte (Nicoletta și Lande, 2006).

## BIBLIOGRAFIE

1. **Alon US, Bernhom A** – Idiopathic hypercalciuria of childhood 4 to 11 year outcome. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14 (10-11), 1011 – 1015.
2. **Alon US, Zimmerman H, Alon M** – Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis: revisited. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19, 516 – 520.
3. **Bleyer A, Agus ZS** – Approach to nephrolithiasis. *Kidney*, 1992, 25 (2), 1 – 10.
4. **Bohles H, Brandt U, Schon G et al** – Clinical and chemical factors in kidney calculus formation in childhood: an analysis of 40 patients. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1984, 132 (3), 158 – 162.
5. **Bruno M, Marangella M** – Cystinuria: recent advances in pathophysiology and genetics. *Contrib Nephrol*, 1997, 122, 173 – 177.
6. **Chesney RW** – Mutational analysis of patients with cystinuria detected by a genetic screening network: powerful tools in understanding the several forms of the disorder. *Kidney Int*, 1998, 54 (1), 279 – 280.
7. **Choi H, Snyder III HM, Duckett JW** – Urolithiasis in childhood: current management. *J Pediatr Surg*, 1987, 22 (2), 158 – 164.
8. **Cochat P, Koch Nogueira PC et al** – Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical and economic issues. *J Pediatr*, 1999, 135 (6), 746 – 750.
9. **Coe FL, Favus MJ** – Disorders of stone formation. In: *The Kidney*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p.1403 – 1442.
10. **Coe F, Favus M, Pak C et al** – In: *Kidney stones: medical and surgical management*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, p.759 – 785.
11. **Cramer SD, Ferree PM, Lin K et al** – The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. *Hum Mol Genet*, 1999, 8 (11), 2063 – 2069.
12. **Curhan GC** – A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*, 1993, 328, 833 – 838.
13. **Curhan GC, Willett WC, Speizer FE** – Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*, 1997, 126, 497 – 504.
14. **Danpure CJ** – Primary hyperoxaluria. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill, 2001, p.3323 – 3367.
15. **Diamond DA** – Clinical patterns of pediatric urolithiasis. *Br J Urol*, 1991, 68 (2), 195 – 198.
16. **Domrongkitthaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Stitchantrakul W et al** – Risk of calcium oxalate nephrolithiasis in postmenopausal women supplemented with calcium or combined calcium and estrogen. *Maturitas*, 2002, 26, 149 – 156.
17. **Elliott WJ** – Glucose and cholesterol elevations during thiazide therapy: intention-to-treat versus actual on-therapy experience. *Am J Med*, 1995, 99, 261 – 269.
18. **Ettinger B, Cidon J, Tang A** – Controlled studies in stone-prophylaxis: comparison of placebo versus allopurinol/chlorthalidone/magnesium hydroxide. *Urol Res*, 1984, 12, 49 – 55.
19. **Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH et al** – Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (10), 4937 – 4943.
20. **Feliubadalo L, Font M, Purroy J et al** – Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo, + AT) of r BAT. *Nat Genet*, 1999, 23 (1), 52 – 57.
21. **Fetner CD, Barilla DE, Townsend J et al** – Effect of magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine in patients with recurrent nephrolithiasis. *J Urol*, 1978, 120 (4), 399 – 401.
22. **Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB** – Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child*, 1991, 145 (10), 1204 – 1207.
23. **Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD** – Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics*, 1991, 87 (4), 445 – 450.
24. **Gillespie RS, Stapleton FB** – Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev*, 2004, 25 (4), 131 – 138.
25. **Goodyer P, Boutros M, Rozen R** – The molecular basis of cystinuria: an update. *Exp Nephrol*, 2000, 8 (3), 123 – 127.
26. **Goodyer P, Saadi J, Ong P et al** – Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*, 1998, 54 (1), 56 – 61.
27. **Igarashi T, Inatomi J, Ohara T et al** – Clinical and genetic studies of CLCN5 mutations in Japanese families with Dent's disease. *Kidney Int*, 2000, 58 (2), 520 – 527.
28. **Kelley WN** – Gout and other disorders of purine metabolism. In: *Harrison's principles of internal medicine*, 9<sup>th</sup> edition, New York: McGraw – Hill, 1980, p.483.

29. **Kelley WM, Wyngaarden JB** – Clinical syndromes associated with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. In: *The metabolic basis of inherited disease*. 5<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 1983, p.1115 – 1119.
30. **Kraus SJ, Lebowitz RL, Royal SA** – Renal calculi in children: imaging features that lead to diagnoses: a pictorial essay. *Pediatr Radiol*, 1999, 29 (8), 624 – 630.
31. **Kruse K, Kracht U, Kruse U** – Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 1984, 143 (1), 25 – 31.
32. **Lande MB, Varade W, Erkan E** et al – Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20, 491 – 494.
33. **Levine BS, Rodman JS, Wiernerman S** et al – Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implications for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60, 592 – 596.
34. **Lewandowski S, Rodgers AL** – Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment. *Clin Chim Acta*, 2004, 345, 17 – 34.
35. **Lieberman M, Costa G** – Effects of calcium and magnesium on urinary oxalate excretion after oxalate loads. *J Urol*, 2000, 163, 1565 – 1569.
36. **Lim DJ, Walker III RD, Ellsworth PJ** et al – Treatment of pediatric urolithiasis between 1984 and 1994. *J Urol*, 1996, 156 (2 Pt 2), 702 – 705.
37. **Lloyd SE, Pearce SHS, Fisher JE** et al – A common molecular basis for three inherited molecular kidney stone disease. *Nature*, 1996, 379, 445 – 449.
38. **Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH** et al – Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*, 2004, 65, 1422 – 1425.
39. **Milliner DS** – Epidemiology of calcium oxalate urolithiasis in man. In: Khan SR editor: *Calcium oxalate in biological systems*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1995, 169 – 188.
40. **Milliner DS** – Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.1091 – 1111.
41. **Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ** et al – Results of long term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*, 1994, 331 (23), 1553 – 1558.
42. **Milliner DS, Murphy ME** – Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*, 1993, 68 (3), 241 – 248.
43. **Milliner DS, Wilson DM, Smith LH** – Phenotypic expression of primary hyperoxaluria comparative features of type I and II. *Kidney Int*, 2001, 59 (1), 31 – 36.
44. **Moore ES** – Hypercalciuria in children. *Contrib Nephrol*, 1981, 27, 20 – 32.
45. **Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N** et al – Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child*, 2000, 82 (4), 322 – 326.
46. **Nicoletta JA, Lande MB** – Medical evaluation and treatment of urolithiasis. *Pediatr Clin N Am*, 2006, 53, 479 – 491.
47. **Pak CY, Sakhaee K, Moe O** et al – Biochemical profile of stone – forming patients with diabetes mellitus. *Urology*, 2003, 61 (3), 523 – 527.
48. **Parks JH, Worcester EM, O'Conner RC** et al – Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*, 2003, 63, 255 – 265.
49. **Perrone HC, dos Santos DR, Santos MV** et al – Urolithiasis in childhood: metabolic evaluation. *Pediatr Nephrol*, 1992, 6 (1), 54 – 56.
50. **Pietrow PK, Pope JVJC, Adams MC** et al – Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol*, 2002, 167 (2 Pt 1), 670 – 673.
51. **Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ** – Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am*, 1987, 34, 683 – 710.
52. **Politto C, La Manna A, Cioce F** et al – Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15 (3 – 4), 211 – 214.
53. **Purroy J, Bisceglia L, Calonge MJ** et al – Genomic structural and organization of the human r BAT gene (SLC<sub>3</sub>A<sub>1</sub>). *Genomics*, 1996, 37 (2), 249 – 252.
54. **Reinhart SC, Norden AGW, Lapsley M** et al – Characterization of carrier females and affected males with X-linked recessive nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 5, 1451 – 1461.
55. **Robertson WG** – What is the aetiology of urinary calculi? *Pediatr Nephrol*, 1996, 10 (6), 763.
56. **Rosenberg LE, Downing S, Durant JL** et al – Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct disease. *J Clin Invest*, 1996, 45 (3), 365 – 371.
57. **Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J** et al – Limited risk of kidney stone formation during long term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol*, 1994, 152, 324 – 327.
58. **Sarkissian A, Babloyan A, Arikoyants N** et al – Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 – 1999. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16 (9), 728 – 732.
59. **Scheinman SJ** – X – linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int*, 1998, 53 (1), 3 – 17.
60. **Silver J, Rubinger D, Friedlaender MM** et al – Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal stone formers. *Lancet*, 1983, 2 (8348), 484 – 486.
61. **Smith LH** – Enteric hyperoxaluria and other hyperoxaluric states. In: *Nephrolithiasis*, New York: Churchill-Livingstone, 1980, p.138.
62. **Smith LH** – Diet and hyperoxaluria in the syndrome of idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Am J Kidney Dis*, 1991, 17(4), 370 – 375.
63. **Stapleton FB** – Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children: the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int*, 1990, 37 (2), 807 – 811.
64. **Stapleton FB** – Making a “dent” in hereditary hypercalciuria nephrolithiasis. *J Pediatr*, 1998, 132 (5), 764 – 765.
65. **Stapleton FB, McKay CP, Noe HN** – Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann*, 1987, 16 (12), 980 – 992.
66. **Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES** – Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*, 2001, 35 (2), 112 – 116.
67. **Wahl C, Hess B** – Kidney calculi: is nutrition a trigger or treatment. *Rev Ther*, 2000, 57, 138 – 145.
68. **Williams HE, Smith LH** – Primary hyperoxaluria. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS et al, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 5<sup>th</sup> edition. New York: McGraw – Hill, 1983, p.204 – 208.
69. **Wyngaarden JB, Kelley WN** – Gout. In: *The metabolic basis of inherited disease*. 5<sup>th</sup> edition. New York: McGraw – Hill, 1983, p.1043 – 1114.