

CONSENSUS CONFERENCE FOR THE METABOLIC DIAGNOSIS AND MEDICAL PREVENTION OF CALCIUM NEPHROLITHIASIS AND ITS SYSTEMIC MANIFESTATIONS

CONFERENCE FOR THE PREVENTION OF CALCIUM NEPHROLITHIASIS AND ITS SYSTEMIC MANIFESTATIONS
(Educational course on renal stone disease)
Rome (Italy), March 26 - 28, 2015
Organized by
DEPARTMENT OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS
MILITARY CAVALRY HOSPITAL
Viale dell'Industria, 1 - Largo Benvenuto, 82a
00144 Roma, Italy
Tel. +39 06 4999 8111

HIGHLIGHTS



Fondazione
Internazionale
Menarini



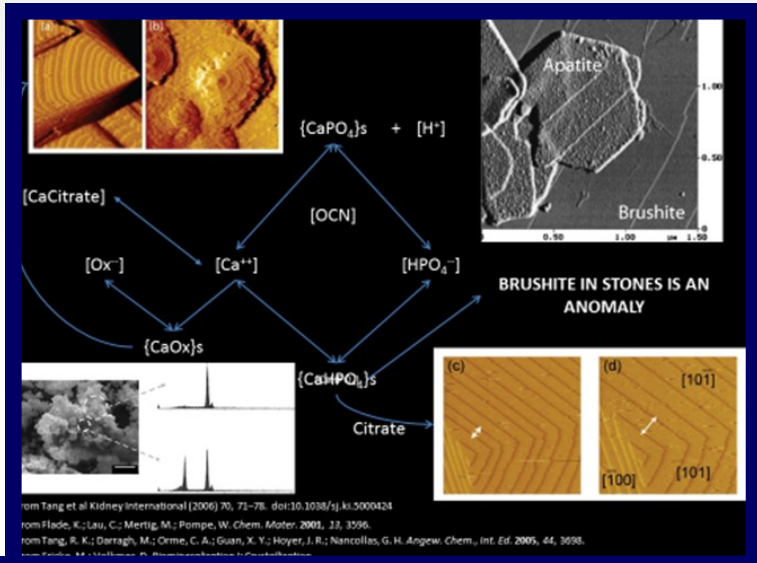
HIGHLIGHTS

I calcoli renali di calcio: differenti fenotipi



Fredric Coe
University of Chicago
Medicine
Department of
Nephrology
Chicago, USA

Il Prof. Coen di Chicago, ha presentato dati recentissimi sulla fenotipizzazione dei calcoli renali di calcio. Ossalato di Calcio, Brushite, Idrossiapatite. Questi i tre fenotipi principali in cui si suddividono i calcoli renali di calcio. La loro formazione ubbidisce a regole fisiche ben definite e si basa sul fenomeno della "Supersaturazione" che avviene nelle urine. Ecco che in presenza di urine "supersature" le molecole di calcio si uniscono a quelle di monofosfato a formare le molecole di brushite, queste a loro volta unendosi a ioni idrogeno formano le molecole di idrossiapatite. Infine sempre le molecole di calcio unendosi a quelle di ossalato formano le molecole di ossalato di calcio. Lo stato di



supersaturazione è a sua volta responsabile della cristallizzazione di queste molecole. Questi i principali fenotipi dei calcoli renali di calcio. Il Prof. Coen a questo punto ha descritto come partendo da questi tre quadri principali si possano delineare differenti livelli fenotipici: il livello genetico, il livello di malattia, il livello di sindrome. Sulla base di questi differenti livelli è possibile fare diagnosi, impostare la terapia, ipotizzare gli outcome prognostici e disegnare differenti studi di genomica.

Quali sono i principali meccanismi coinvolti in questi fenomeni? Quali sono le principali vie di formazione dei calcoli renali? Sono questi sempre localizzati a livello di particolari loci definiti come placche?



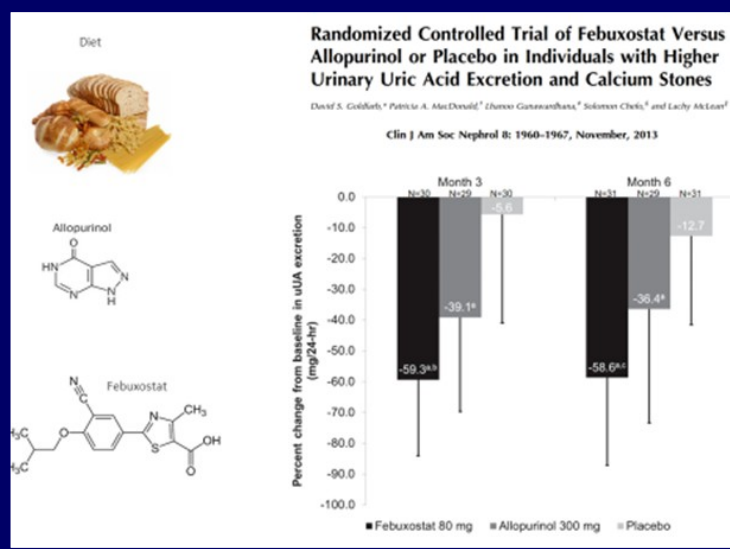
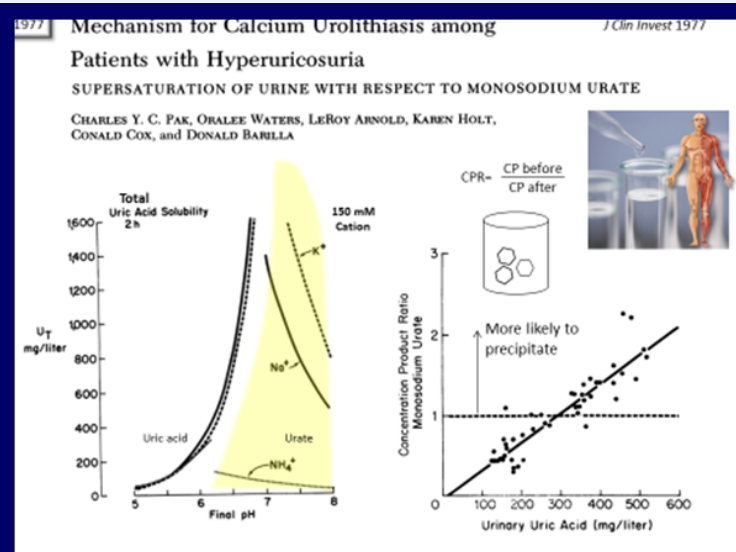
HIGHLIGHTS



Orson Moe
University of Texas
Southwestern
Medical Center
Department of
Internal Medicine
Dallas, USA

Quali sono le principali interazioni fra calcoli renali di calcio e lo stato di iperuricosuria?

I pazienti affetti da elevati livelli urinari di acido urico, sono anche soggetti a sviluppare urolitiasi. Questo argomento è stato trattato dal Prof. Moe di Dallas. Si tratta fondamentalmente di persone che presentano iperuricosuria, calcoli renali misti di ossalato e di urato di calcio ed altri fattori di rischio quali l'ipercalcemia e l'ipocitratemia. La presenza di elevate concentrazioni nelle urine di urato monosodico, favorisce la precipitazione dei sali di calcio. Questo fenomeno è ulteriormente rafforzato dallo stato collo-



dalle molecole di urato che a sua volta determina il blocco dell'inibizione del processo di formazione delle molecole di ossalato di calcio favorendone così la formazione. Affinché questi complessi completino il processo di trasformazione in cristalli di ossalato di calcio, è fondamentale un altro passaggio definito di salting-out e dovuto all'elevata concentrazione salina delle urine. Il Prof. Moe ha affrontato il tema del trattamento di questi pazienti presentando dati sul trattamento con allopurinolo e con febuxostat.

Tutti i pazienti iperuricosurici sono esposti in egual misura al rischio di sviluppare urolitiasi? Questo quadro patologico espone i pazienti ad altri rischi di malattia?



HIGHLIGHTS



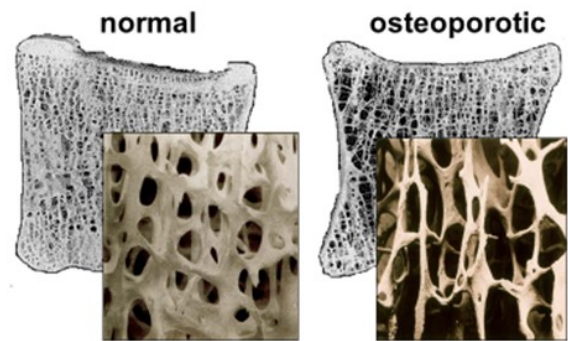
David Bushinsky
University of Rochester
Medical Center
Department of Nephrology
Rochester, USA

Quali pazienti con ipercalciuria sono a rischio di Osteoporosi?

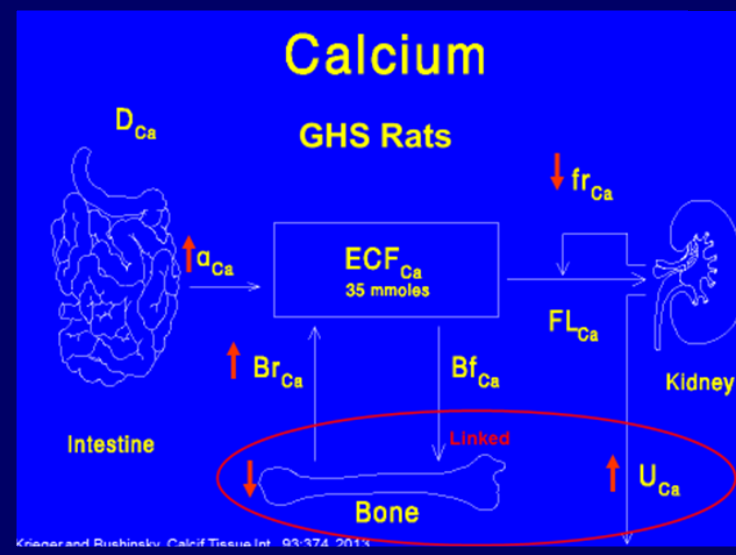
Il principale serbatoio di calcio nel nostro organismo è localizzato nel tessuto osseo, d'altra parte la calcemia è un indicatore che non può assolutamente subire variazioni significative dei suoi valori, pertanto tutti i meccanismi di controllo presenti nel nostro organismo, mirano a mantenere stabile la calcemia, a scapito dei suoi tessuti deposito, il tessuto osseo in particolare. Partendo da questo assunto, il Prof. Bushinsky di Rochester si è posto la seguente domanda: tutti i pazienti affetti da ipercalciuria sono allora a rischio di Osteoporosi? La risposta a questa domanda è stata inequivocabile: sì i pazienti ipercalciurici sono tutti a rischio di osteoporosi, ma quali sono i meccanismi metabolici a livello osseo alla base di questa patologia? In altre pa-

role ci troviamo di fronte a fenomeni di iperriassorbimento osseo ovvero il problema è legato ad una risposta secondaria a molteplici fattori che si presentano nel corso della vita? Per trovare una risposta convincente a questa domanda il Prof. Bushinsky ha presentato dati prodotti da studi nel ratto cosiddetto formatore di calcoli renali, sottoposto a regimi dietetici ben controllati. Ma quali sono i trattamenti farmacologici disponibili? Non tutti i farmaci infatti che agiscono sull'osso hanno meccanismi sovrapponibili, ed in base agli effetti che si vogliono ottenere è possibile scegliere un farmaco specifico al posto di un altro.

Vertebral body



Calcium



role ci troviamo di fronte a fenomeni di iperriassorbimento osseo ovvero il problema è legato ad una risposta secondaria a molteplici fattori che si presentano nel corso della vita? Per trovare una risposta convincente a questa domanda il Prof. Bushinsky ha presentato dati prodotti da studi nel ratto cosiddetto formatore di calcoli renali, sottoposto a regimi dietetici ben controllati. Ma quali sono i trattamenti farmacologici disponibili? Non tutti i farmaci infatti che agiscono sull'osso hanno meccanismi sovrapponibili, ed in base agli effetti che si vogliono ottenere è possibile scegliere un farmaco specifico al posto di un altro.

Resta ora da rispondere alle sopracitate domande: quali sono i meccanismi metabolici che nel paziente ipercalciurico determinano osteoporosi? Quali i trattamenti farmacologici più adeguati?



HIGHLIGHTS



Elaine Worcester
University of Chicago
Department of
Nephrology
Chicago, USA

Nefrolitiasi: una malattia legata a differenti cause sistemiche: come valutarle?

La Prof.ssa Worcester di Chicago, ha affrontato questo tema partendo dal dato che in tutte queste condizioni esiste un fattore comune: lo stato di supersaturazione delle urine, condizione fondamentale per promuovere l'insorgenza di nefrolitiasi. Alla base di questo fenomeno possono coesistere tutta una serie di meccanismi sia su base genetica che acquisiti che vanno individuati utilizzando anche i più recenti metodi di screening familiare su base genetica. Ecco allora tutta una serie di malattie genetiche che determinano lo stato di "stone former" e che devono essere trattate in quanto espongono i pazienti al rischio di sviluppare insufficienza renale. Esistono anche delle forme cosiddette

acquisite, quali ad esempio l'iperparatiroidismo primitivo, la Sarcoidosi, i disturbi dell'alimentazione, gli interventi di resezione intestinale, tutte condizioni che facilitano l'insorgenza di insufficienza renale. I tools diagnostici di base essere veramente molto facili da implementare e veramente poco costosi. Un semplice dipstick per l'uricosuria e un prelievo di sangue per il dosaggio della creatinina, dell'acido urico, del calcio, sodio, potassio ed emocromo. I pazienti così selezionati possono essere sottoposti ad esami ulteriori.

Genetic Stone Diseases	Specific Rx	Organ sequelae	Family screening	Genes
Cystinuria	Yes	CKD	Yes	2
APRT (2,8-DHA)	Yes	CKD	Yes	1
Dent disease 1,2	No	CKD	Yes	2
Primary HO 1,2,3	Yes	CKD	Yes	3
HNL/OP (NHERF)	No	Bone	Yes	1
Sodium-phosphate transporter disorders	No	Bone	Yes	2
CYP24A1	Yes	CKD	Yes	1
Claudin disorders	No	CKD	Yes	2
Barter's syndromes 1-5 (and ADH)	Yes		Yes	4
Xanthinuria	Yes			(3)
Uric acid metabolism disorders		CKD	Yes	3
Distal RTA	Yes	CKD, bone	Yes	4

Esistono dei protocolli terapeutici specifici per singola malattia? Quali sono le malattie sistemiche con la maggiore prevalenza di nefrolitiasi?



HIGHLIGHTS



James Williams

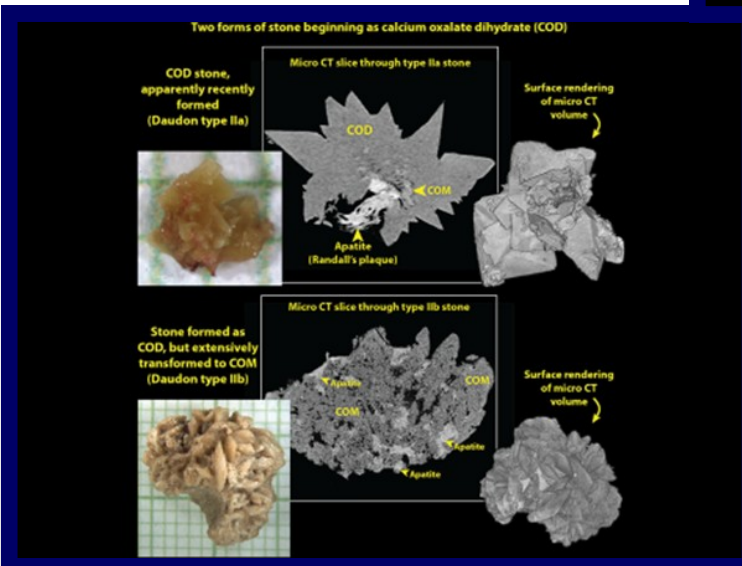
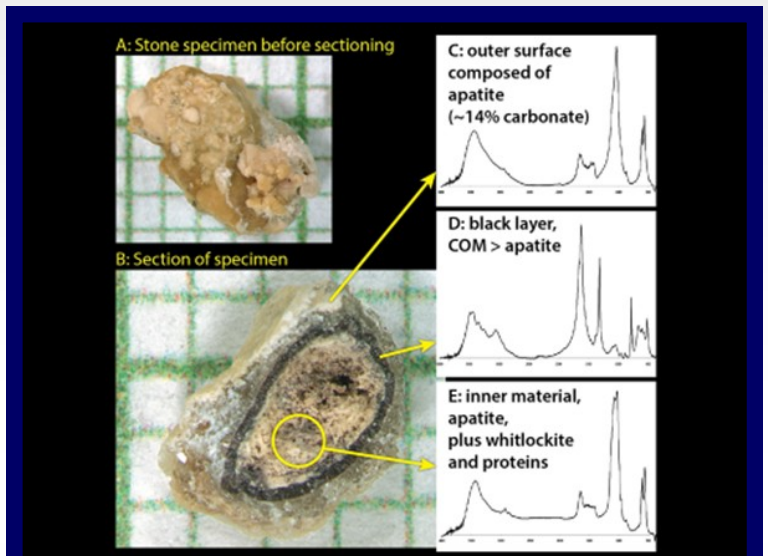
Indiana University
School of Medicine
Department of Anatomy & Cell Biology
Indiana, USA

Quanto è importante analizzare i calcoli renali?

Il Prof. Williams di Indianapolis ha parlato della diagnosi applicata all'analisi dei calcoli renali. Prima di tutto non tutte le metodiche disponibili sono attendibili, sia dal punto di vista dei risultati od anche per l'intrinseca complessità di metodo

Le uniche metodiche attendibili sono la spettroscopia infrarossa e la diffrazione a raggi X, entrambe devono essere integrate con dissezione tramite stereo microscopia del calcolo. Perché procedere alla dissezione del calcolo? Perché dai dati sperimentali si evince che

più del 90% dei calcoli renali hanno più di un componente. Studiare la composizione chimica dei singoli calcoli è importante anche dal punto



di vista clinico, la morfologia di un calcolo spesso è legata a specifiche patologie. Acidosi renale tubulare, alcune malattie rare, l'ipercalciuria cronica, sono tutte malattie legate a specifiche caratteristiche morfologiche dei calcoli. Per questi motivi, ma non solo, l'analisi del calcolo diventa cruciale al fine di una corretta gestione del paziente. Il Prof. Williams ha sottolineato che questa metodica è poco sviluppata a livello mondiale, soprattutto se confrontata con altre metodiche diagnostiche applicate in differenti condizioni cliniche.

Alcuni quesiti aperti: dal punto di vista clinico è preferibile conoscere la composizione chimica del calcolo che si è formato inizialmente, o quella delle successive trasformazioni? Ancora, è possibile identificare la composizione chimica del calcolo con metodi diagnostici in vivo?



HIGHLIGHTS



Emanuele Croppi
A.S.L. 10 Florence
Florence, Italy

La collaborazione fra Urologi e Nefrologi: quali vantaggi?

Il Prof. Croppi di Firenze, ha affrontato questo tema delicato ed importante al tempo stesso. Anche se auspicata, l'interazione fra questi due specialisti è tutt'ora poco praticata. L'urologo è colui che tratta chirurgicamente il paziente, interviene quindi nella fase acuta della malattia, il nefrologo invece viene coinvolto successivamente, soprattutto quando è coinvolto dal punto di vista clinico il rene. Egli quindi interviene nella fase cronica della malattia. La collaborazione fra i due specialisti diventa fondamentale per tutta una serie di aspetti

tipici dell'evoluzione, della diagnosi, delle complicanze e del trattamento di questa malattia. Alcuni esempi: in caso di insufficienza renale che protocollo terapeutico applicare, interventistico o conservativo? Come condurre l'analisi del calcolo renale? Quali indicazioni quest'analisi può



CONSENSUS CONFERENCE FOR THE METABOLIC DIAGNOSIS AND MEDICAL PREVENTION OF CALCIUM NEPHROLITHIASIS AND ITS SYSTEMIC MANIFESTATIONS

Despite this

nowadays the relationship between urologist and nephrologist :



- Receives little attention from the literature
- Is not ruled by guidelines
- Is often "alternative" rather than "complementary"



CONSENSUS CONFERENCE FOR THE METABOLIC DIAGNOSIS AND MEDICAL PREVENTION OF CALCIUM NEPHROLITHIASIS AND ITS SYSTEMIC MANIFESTATIONS



Summarizing ...

Many overlap areas where it is necessary to work together

dare in chiave terapeutica? Esistono delle alternative alla terapia chirurgica?

Quali azioni intraprendere per rendere efficace questa collaborazione? Come gestire il paziente in caso di episodi di recidiva? Esistono Linee Guida comuni che coinvolgono entrambe le branche specialistiche?



HIGHLIGHTS



I. P. HEILBERG

Ita P. Heilberg

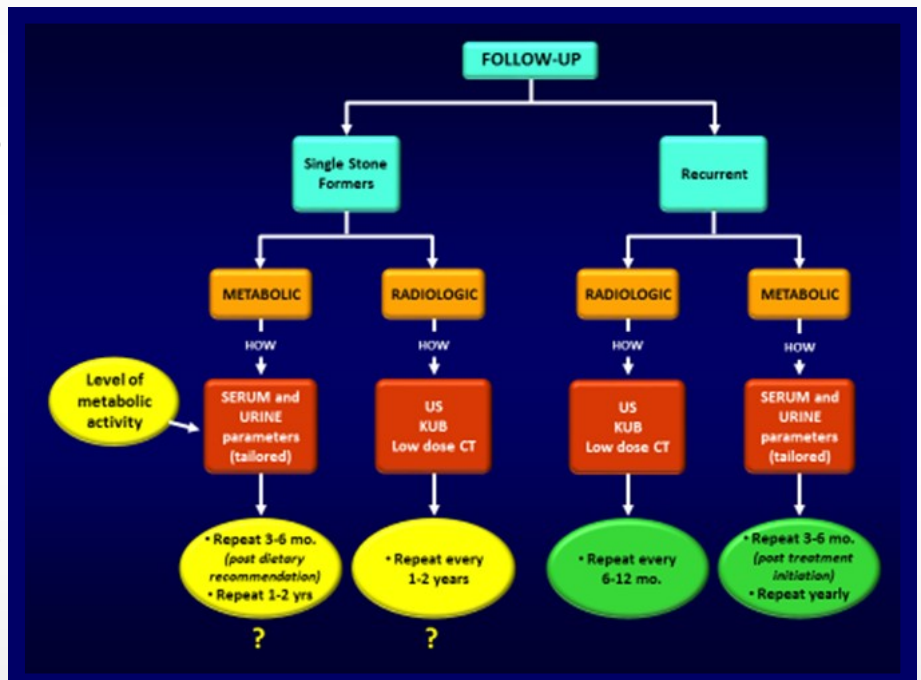
Sao Paulo University
Department of Nephrology
Sao Paulo, Brazil

Come gestire il follow-up dei pazienti affetti da nefrolitiasi?

La Prof.ssa Heilberg di San Paolo del Brasile ha parlato delle strategie di follow-up da applicare a questi pazienti. Queste si suddividono in due grosse categorie: metaboliche e radiologiche. Questi pazienti infatti sono comunque a rischio di sviluppare nel tempo quadri di insufficienza renale fino allo stadio terminale. In altre parole la nefrolitiasi, dopo il tumore al rene è una delle principali cause di nefrectomia. Nei pazienti che presentano recidive, esistono delle regole abbastanza definite riguardo a quali esami implementare e a che scadenze. Il problema invece insorge con i cosiddetti “single stone formers” che sono quei pazienti che sviluppano nefrolitiasi anche una sola volta nella loro

vita, ma che comunque presentano ugualmente i tratti tipici metabolici e genetici della malattia, anche se la sintomatologia si manifesta con un singolo episodio. Questi pazienti sono altrettanto a rischio di insufficienza renale quanto coloro che presentano recidive. Su come intervenire specialmente in questi pazienti, le indicazioni che si possono trarre dagli studi clinici randomizzati non sono sufficientemente chiarificatrici ed omogenee, soprattutto non è ancora

ben chiaro se le strategie terapeutiche utilizzate siano predittive per gli outcome intermedi, quali la prevenzione delle recidive od anche per quelli finali, quali lo stato di salute a lungo termine.



Quali gli esami metabolici e radiologici da implementare? Con che scadenza richiamare i pazienti a visita?



HIGHLIGHTS



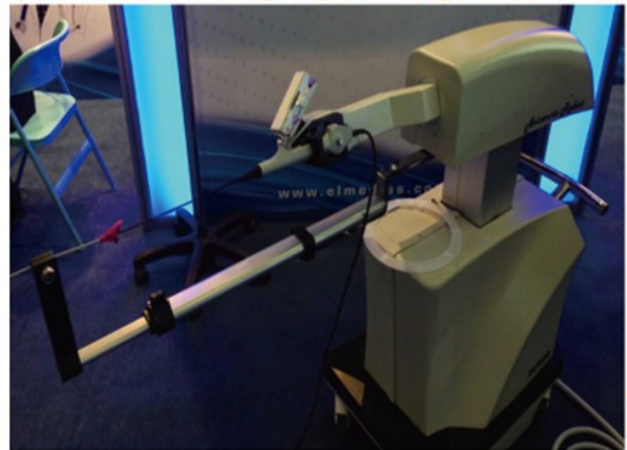
José M. Reis Santos
Catholic University of
Portugal, Department
of Urology
Lisbon, Portugal

Il trattamento urologico dei calcoli: un quadro in continua evoluzione

Il Prof. Santos di Lisbona, ha svolto questo tema partendo dalla nota affermazione di Ippocrate: lo non userò mai il coltello (leggi il bisturi), nemmeno sui pazienti che soffrono di calcoli". Raramente in Medicina una affermazione regge per più di mille anni... Questa forse è l'eccezione che conferma la regola! Tutt'oggi la chirurgia a cielo aperto nel trattamento della nefrolitiasi è lasciata a pochi e ben selezionati casi non più del 4% di tutta la casistica.

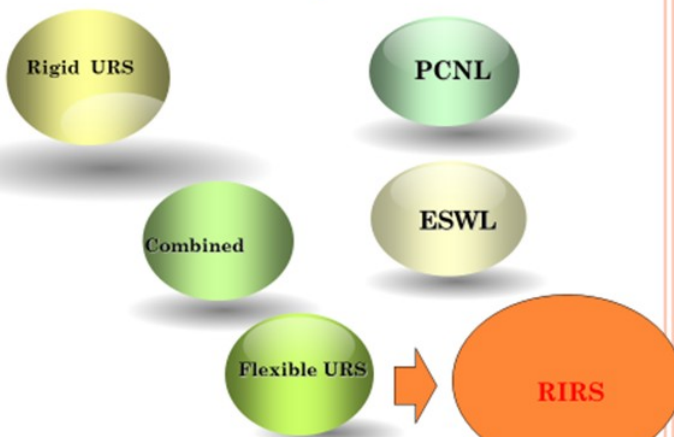
Nel tempo sono state messe a punto tutta una serie di tecniche decisamente meno invasive quali la URS (Ureterorenoscopia), la PCNL (Nefrolitotomia percutanea), una tecnica combinata denominata ESWL (Litotrixxia extracorporea),

FACTS: FUTURE ADVANCES IN URS



Rome, 26-28 March 2015

Less invasive techniques



Rome, 26-28 March 2015

), fino alla recentissima RIRS (chirurgia endoscopica del tratto urinario superiore). Di tutte queste metodiche quella più usata è la ESWL, in quanto è la meno invasiva, tuttavia è legata ad una incidenza maggiore di recidiva rispetto alla URS. L'aspetto interessante è che queste metodiche sono in continua evoluzione, fino ad arrivare all'ausilio della robotica, che oggi permette di operare in condizioni migliori, con evidenti benefici sotto tutti i punti di vista: sia per il paziente che per l'operatore, per la riduzione dei tempi di intervento, di training per i nuovi operatori ed anche per la riduzione dei costi.

Quali sono i vantaggi e gli svantaggi di ciascuna di queste metodiche? Quali applicare nelle differenti tipologie di pazienti? Come interviene la robotica nella gestione di questi pazienti?



HIGHLIGHTS



GIOVANNI GAMBARO

Giovanni Gambaro
Catholic University of
the Sacred Heart
Columbus University
Hospital
Department of Ne-
phrology and Dialysis
Rome, Italy

Tutti i pazienti cosiddetti “stone former” sono a rischio di insufficienza renale?

Il Prof. Giovanni Gambaro di Roma ha affrontato questo delicato tema. I pazienti che nel corso della loro vita presentano uno più episodi di calcolosi renale presentano una maggiore prevalenza di insufficienza renale rispetto alla popolazione non affetta da questa patologia? Dall’analisi della letteratura il Prof.

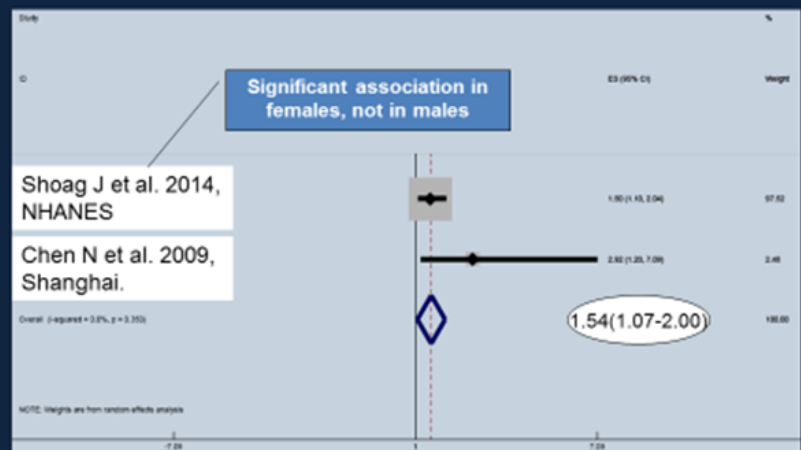
Gambaro ha tratto dei risultati veramente interessanti:

prima di tutto esiste una differenza significativa fra generi,

dove le donne rispetto agli uomini presentano una correlazione più forte col rischio di sviluppare insufficienza renale. Non solo ma se questi pazienti sono affetti anche da ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità o gotta il loro stato di rischio aumenta ulteriormente.

Kidney stones and CKD

2 cross sectional studies allow the estimation of the associated risk CKD-renal stones



Ma qual è l’effetto del trattamento chirurgico della litiasi renale sulla funzionalità d’organo?

Il Congresso infine ha visto la presentazione di tutta una serie di indicazioni scaturite da 9 gruppi di lavoro, condotti da esperti, sui principali temi che necessitano tutt’ora di approfondimento e di regolamentazioni precise da parte delle principali Società Internazionali del Settore, mediante la stesura di Linee Guida aggiornate. Per approfondire quest’ultima sezione del congresso e per prendere visione delle altre relazioni presentate, si rimanda al sito della Fondazione Internazionale Menarini dove sono presenti le relazioni congressuali in versione integrale.

Vai al link: www.fondazione-menarini.it/... e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

Fondazione Internazionale Menarini

Edificio L - Strada 6 Centro Direzionale Milanofiori 20089 Rozzano (MI)
Tel. +39 02 55308110 Fax +39 02 55305739 Email: milan@fondazione-menarini.it
www.fondazione-menarini.it - www.facebook.com/fondazionemenarini

