

LITIAZA RENO- URINARĂ LA COPIL. EVALUARE DIAGNOSTICĂ ȘI PRINCIPII DE TRATAMENT MEDICAL

PEDIATRIC RENO-URINARY LITHIASIS. DIAGNOSTIC EVALUATION AND PRINCIPLES OF MEDICAL THERAPY

M. Bălgrădean¹, R. Constantiniu²

¹Secția de Nefrologie–Dializă, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, București; ²Centrul de Chirurgie urologică, Dializă și Transplant renal, Institutul Clinic Fundeni, București

Corespondență: Dr. Mihaela Bălgrădean
Secția de Nefrologie - Dializă
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”
Bd. C-tin Brâncoveanu Nr. 20, Sector 4,
041451 București
GSM: 0722280110
E-mail : mihaela_balgradean@yahoo.com

Cuvinte cheie: copil, litiază, terapie medicală, tract urinar superior

Keywords: child, lithiasis, medical therapy, upper urinary tract

Abstract

Introduction. The awareness of urolithiasis, as a complex problem affecting pediatric patients, is important for family physicians, pediatricians, pediatric nephrologists and pediatric urologists. When pediatric patients form stones, they usually do so in a recurrent fashion. Genito-urinary abnormalities, metabolic abnormalities and other factors, that predispose to urolithiasis, are often found to coexist in childhood. Therefore, children require a thorough medical and urological evaluation, before developing a treatment plan aiming at stone removal and prevention of further stone formation.

Content. Pathophysiology, clinical presentation, etiology (metabolic and infectious causes), diagnosis, imaging, metabolic evaluation and general medical management, as well as complementary and alternatives therapies, are presented.

Introducere

Litiază reno-urinară la copil definește o patologie complexă, deseori subestimată, care implică o multitudine de factori cauzali subiacenți. Diferitele opțiuni terapeutice existente, de multe ori specifice, și posibilitatea recurenței trebuie avute în vedere în mod

constant. Litiaza reno–urinară este o problemă actuală care privește, în egală măsură, medicul de familie, pediatrul, nefrologul și urologul pediatru.

În SUA, litiaza pediatrică reprezintă 1/1000 – 1/10000 din totalul spitalizărilor, incidența bolii fiind aceeași pentru băieți și fete [1].

Fiziopatologie

Calculii reno–urinari sunt rezultatul interacțiunii dintre *ereditate* și *factorii de mediu*, formându-se în urma unui complex proces de coalescență, cristalizare și precipitare, în condiții fizice și biochimice care perturbă echilibrul urinar dintre factorii favorizanți și cei opozanți. Interacțiunile dintre diferitele substanțe aflate în compoziția calculilor sunt cruciale în dezvoltarea urolitiazii și determină, în multe cazuri, disfuncție tubulară, așa cum se întâmplă în nefrocalcinoză.

Sunt citați mai mulți *factori favorizați* pentru apariția urolitiazii: volumul urinar scăzut, pH–ul urinar acid (excepție fac calculii de struvită, care necesită un pH alcalin), urina concentrată, urina infectată și sedentarismul. *Factorii opozați* litiazii sunt reprezentați de o serie de inhibitori organici și anorganici, existenți în urină în mod normal, și anume: magneziul, glicozaminoglicanii, citratul, pirofosfatul și nefrocalcina.

Anomaliile renale morfologice, anomaliile de tract urinar (obstructive sau de reflux), tulburările metabolice sistemice și, desigur, factorii genetici au rol important în procesul complex de constituire a calculilor reno–urinari. Hipercalciuria este un factor determinant în litiaza reno–urinară la copil.

Manifestări clinice

Colica renală clasică este, de obicei, prezentă la copilul mare și adolescent. Pentru celelalte categorii de vârstă, durerea în flanc, abdominală sau pelvină este întâlnită în 50% din cazuri. Hematuria macroscopică sau microscopică este notată, la toate categoriile de vârstă, în 30 – 90 % din cazuri, în timp ce infecția de tract urinar (ITU) este prima formă de manifestare clinică la preșcolar. Adesea, hematuria izolată este determinată de hipercalciurie și precede formarea calculilor.

Etiologie

În patologia pediatrică, raportat la etiologie, sunt discutate două grupe de litiază renală: 1. *litiaza metabolică* și 2. *litiaza de struvită*.

1. Cauze metabolice. Calculii metabolici

(a) *Hipercalciuria* este, de departe, cea mai frecventă cauză de litiază la copil. Hipercalciuria poate fi asociată absorbției intestinale crescute a calciului, așa cum se întâmplă în excesul de vitamină D. Hipercalciuria este o manifestare prezentă în unele tubulopatii: acidoza tubulară distală tip I, boala Dent (afecțiune cu transmitere X–lincată, în care hipercalciuria este însoțită de proteinurie și datorată unei mutații la nivelul canalelor de clor), sindromul Bartter. În boala Dent, proteinuria are origine tubulară și se datorează disfuncției existente la nivelul sistemului endocitar, situat în tubul contort

proximal [2], unde sunt secretate megalina și cubilina, receptori proteici responsabili de clearance-ul majorității proteinelor filtrate în glomerul. Sindromul Bartter este o tubulopatie complexă, în care, cercetări de genetică moleculară au precizat 3 fenotipuri. Hipercalciuria poate însoți diferite tuburări endocrine (hipotiroidismul, hipoparatiroidismul, hiperfuncția suprarenaliană). Se asociază cu tulburări ale metabolismului osos legate de imobilizări de diferite cauze, rahitism, malignități, artrită reumatoidă juvenilă. Sunt menționate și alte cauze de hipercalciurie, mai puțin frecvente, cum ar fi: *hipofosfatemia, hipercalcemia, ITU, hipercalciuria familială, sindromul Williams, medicamente (diuretice, corticosteroizi), boli metabolice de stocare (glicogen) și creșterea producției de prostaglandină E₂* (tabelul 1).

Tabel 1. Cauze de hipercalciurie

-
- Creșterea absorbției intestinale de calciu
 - Excesul de vitamină D
 - Disfuncții tubulare
 - Pierderea tubulară de fosfați
 - Afectarea absorbției tubulare de calciu
 - Acidoza tubulară tip I
 - Boala Dent
 - Sindromul Bartter
 - Cauze endocrine
 - Hipotiroidismul
 - Excesul de hormoni suprarenalieni
 - Hiperparatiroidismul
 - Tulburări metabolice osoase
 - Imobilizare
 - Rahitism
 - Malignități
 - Artrita reumatoidă juvenilă
 - Altele
 - Hipercalciuria familială idiopatică
 - Medicamente (diuretice, corticoizi)
 - ITU
 - Sindromul Williams
 - Creșterea producției renale de prostaglandină E₂
 - Hipercalcemia
 - Hipofosfatemia
 - Boli metabolice de stocare (glicogen)

Reprodus după Gillspie RS, Stapleton FB. Pediatr in Rev, 2004;25,4:133 [5]

În majoritatea cazurilor de hipercalciurie, calcemia este normală. În hipercalciuria idiopatică nu s-a izolat încă o genă direct implicată, dar boala pare a fi transmisă autozomal dominant, cu penetranță incompletă.

Nfrocalcinoza

Afecțiune descrisă mai ales la prematur și la copilul născut la termen [3,4], cunoscut cu spitalizări complicate, și definită prin prezența depozitelor de calciu generalizate, localizate în perenchimul renal, nefrocalcinoza este o nefropatie tubulo-interstițială cronică, caracterizată prin depuneri intratubulare de fosfat de calciu și insuficiență renală lent progresivă. Este cunoscut faptul că, nou-născutul prematur, înregistrează o creștere accelerată în perioada post-natală, context în care, mineralizarea adecvată, este dependentă de aportul suficient de calciu (Ca) și fosfor (P). Totuși, suplimentele de Ca și P asociază unele riscuri, printre care și dezvoltarea unei nefrocalcinoze. Unele studii au aratat că raportul urinar Ca/creatinină este crescut la acești copii [5].

Apariția hipercalciuriei, manifestare cvasi constantă în nefrocalcinoze la copilul născut prematur, poate fi indusă și de administrarea de furosemid, considerată de unii autori principalul factor de risc în apariția bolii. Furosemid-ul ar favoriza apariția nefrocalcinozei atât la animal, cât și la om. S-a demonstrat ca paratiroidectomia protejează împotriva nefrocalcinozei induse de furosemid la șoarecii tineri, ceea ce sugerează intervenția hormonului paratiroidian (PTH) în fiziopatologia bolii. S-a observat, de asemenea, incidența crescută a nefrocalcinozei la prematurii de grad mare, care au primit dexametazonă în perioada post-natală [6], apariția depunerilor de calciu în medulară fiind considerată o posibilă consecință a tratamentului. Nfrocalcinoza se asociază cu hipercalcemie și acidoză tubulară distală [7]. Cercetări genetice recente [8] au demonstrat participarea unui schimbător genic de anioni clor-bicarbonat, eliberat de eritrocite și unele celule renale, implicat în acidifierea urinei la pacienții cu acidoză tubulară distală familială și nefrocalcinoză. Astfel, a fost identificată o nouă mutație la nivelul genei AE1, asociată acidozei tubulare distale, care se transmite autozomal dominant. Există propuneri pentru extinderea acestui mecanism genetic în cazul copiilor diagnosticați cu eșec de creștere și nefrocalcinoză [4].

Nfrocalcinoza a fost descrisă și la copii cu hiperocaliurie secundară și la unii copii diagnosticați cu fibroză chistică (FC), la care s-a sugerat existența unei anomalii în metabolismul calciului, localizată la nivelul rinichiului [9]. Nfrocalcinoza neonatală a fost diagnosticată și în asociere cu hipercalcemie și tulburări în absorbția glucozei și galactozei, la copii cu creștere deficitară, poliurie și diaree apoasă severă.

Hipomagneziemia familială, asociată cu hipercalciurie și nefrocalcinoză, este o afecțiune tubulară rară, transmisă autozomal recesiv, frecvent combinată cu hipostenurie și insuficiență renală progresivă. Defectul primar se leagă de afectarea reabsorbției tubulare a magneziului (Mg) și a calciului la nivelul brațului ascendent, subtire, al ansei Henle la nivelul medularei renale. În aceste cazuri, s-a observat că tratamentele cu preparate orale, conținând Mg, citrat de potasiu și alopurinol, ameliorează hipercalciuria, dar nu influențează nivelele scăzute ale Mg seric. Funcția renală a pacienților este stabilă, cu insuficiență renală moderată, bine tolerată.

Nfrocalcinoza a fost descrisă și în asociere cu alte boli rare, cum ar fi xantinuria ereditară tip II, amielogeneza imperfectă (agenezia dentiției primare și întârzierea sau

absența dentiției permanente), nefroblastomul congenital sau în prezența chistelor medulare din aciduria 3-metilglutaconică.

(b) *Hiperuricozuria*. La sugar, excreția normală a acidului uric este mare, comparativ cu cea a adultului, și rămâne ridicată până în perioada adolescenței. La copilul peste 2 ani, excreția de acid uric, corectată în funcție de RFG, este $< 0,56$ mg/dl. În condiții normale, nivelul acidului uric la sugar poate fi atât de ridicat, încât cristale de acid uric pot precipita în scutec și pot fi, greșit, interpretate ca hematurie. Hiperuricozuria idiopatică este cauza rară de hematurie și urolitiază la copil. Se asociază, de regulă, cu hipercalciurie. Urina are pH acid, metabolismul acidului uric este normal, iar boala este, de obicei, familială. Ingestia crescută de purine, acidoza tubulară, bolile congenitale de cord cianogene, hemoliza și sindroamele mieloproliferative asociază hiperuricozurie. Sindromul Lesch-Nyhan (deficitul de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază) și glicogenoza tip I (deficitul de glucozo-6-fosfatază) sunt însoțite de producție crescută de urați.

(c) *Hiperoxaluria și oxaloza*. Hiperoxaluriile *primare de tip I și II* sunt boli autozomal recesive, datorate deficitelor unor enzime hepatice specifice, ce au ca urmare producția excesivă de fosfat [10]. S-au identificat și hiperoxalurii *secundare*, datorate ingestiei crescute de precursori de oxalat (etilen-glicol, acid ascorbic) sau creșterii absorbției de oxalat (boli intestinale inflamatorii, rezecții intestinale extinse sau deficitul de cofactori în metabolismul oxalatului, ex. piridoxina). Oxalatul precipită în diferite organe și articulații; depozitele din rinichi afectează funcția renală și, consecutiv, se înregistrează nivele serice crescute de oxalat. Boala poate îmbraca tabloul clinic al nefrocalcinozei sau al nefrolitiazii tipice. Cazurile severe de boală, în special hiperoxaluria primară tip I, asociază IRC progresivă, cu manifestări clinice cunoscute, malnutriție (eșec de creștere), retenție azotată, etc.

(d) *Cistinuria*. Boală autozomal recesivă severă, tubulopatie cu baza genetică bine studiată, cistinuria se caracterizează prin excreție crescută de aminoacizi dibazici: cistină, arginină, lizină și ornitină. Cistinuria este responsabilă de 10% din cazurile de litiază urinară la copil. Cristalele hexagonale, incolore depistate în sedimentul urinar în 19–25% din cazuri, sunt caracteristice. Litiata recurentă este unica manifestare a bolii. Cistinuria trebuie diferențiată de cistinoză, boală de stocare lizozomală, neasociată cu litiata. Cistina este slab solubilă la pH acid, calculii formându-se în concentrații urinare care depășesc 240–300 mg/l. În consecință, alcalinizarea urinei este principalul scop al farmacoterapiei. Mulți pacienți formează calculi cu compoziție mixtă, hipercalciuria, hiperuricozuria, hiperoxaluria și hipocitraturia sau ITU însoțind, în unele cazuri, cistinuria. Aceste situații trebuie evaluate și tratate în consecință. Tradițional, din punct de vedere clinic, cistinuria este clasificată în trei subgrupe: tipul I, II și III. Noile precizări în legătură cu genetica bolii au permis *Consortiului Internațional al Cistinuriei* să clasifice acest tip de litiază în tipurile A, B și AB. Noua clasificare localizează mutațiile cromozomiale pe cromozomul 2 în tipul A și pe cromozomul 19 în tipul B, în timp ce, în tipul AB, mutațiile au loc pe ambele tipuri de cromozomi [11]. Boala apare, de obicei, în primele două decade de viață și trebuie suspectată în orice tip de litiază, în special în cazurile familiale cunoscute. Calculii de cistină pot fi diagnosticați

ultrasonografic; pe radiografia renovezicală simplă apar slab radio-opaci. Excreția cantitativă de cistină este determinată prin cromatografia aminoacizilor urinari în urina colectată timp de 24 de ore. Adesea, colectarea urinei este dificil de efectuat la sugar și la copilul mic.

(e) *Alte cauze metabolice de urolitiază.* Pacienții diagnosticați cu fibroza chistică (FC) prezintă risc crescut de nefrolitiază calcică sau oxalică [9]. Mecanismul formării acestor tipuri de calculi este asociat cu hiper calciurie, hiper oxalurie sau hipocitraturie. Disfuncția tubulară, datorată tratamentelor cu cotrimoxazol și ceftazidim, este și ea discutată în cazul pacienților cu fibroză chistică. Drogurile, direct sau indirect implicate în diferitele tipuri de litiază reno-urinară, sunt: sulfametoxazolul, furosemidul, acetazolamida și alopurinolul. Dietele bogate în proteine și sărace în glucide, utilizate în convulsiile refractare sau în curele de slăbire, se asociază cu volum urinar scăzut, hiper calciurie, hipocitraturie și hiperuricozurie. Litiaza reno-urinară a fost legată, prin mecanisme neprecizate, și de sindromul Münchhausen by proxy.

2. Cauze infectioase. Calculii de struvită

Apariția calculilor de struvită se corelează cu ITU determinate de *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococ*, *Providencia*. Toți acești germeni conțin urează, o enzimă care catalizează și hidrolizează ureea. În urma acestui proces, se declanșează o cascadă biochimică favorabilă formării calculilor din fosfat amoniaco-magnezian (struvită) [12]. De obicei, calculii rezultați conțin apatită și au aspect coraliform. Este de precizat faptul că, acești calculi se formează numai într-un mediu urinar infectat, ureaza fiind un produs bacterian care nu se gasește în urina sterilă.

Infecția este cea mai frecventă cauză de urolitiază la copil. Studii recente menționează și faptul că, *majoritatea calculilor non-obstructivi sunt consecința unor anomalii metabolice, infecția fiind o complicație ulterioară frecventă.*

Diagnostic. Evaluare inițială

Istoricul bolii și examenul fizic atent sunt etape obligatorii în diagnosticul urolitiazii la copil. Este important de aflat dacă, în antecedentele pacientului, există boli renale, artrită, gută sau litiază reno-urinară. Este de asemenea importantă *asocierea unei ITU*, acute sau cronice. Identificarea *compoziției chimice a calculilor* este esențială, atât pentru diagnostic, cât și pentru abordarea terapeutică a bolii. Pacienții vor fi sfătuiți să urineze în recipiente colectoare de urină, eventual să strecoare urina.

Imagistica este etapa diagnostică în litiaza reno-urinară [13]. Inițial, mulți clinicieni utilizează radiografia renovezicală simplă. Ecografia renovezicală este însă investigația preferată în multe tipuri de litiază, oferind informații prețioase legate de posibila coexistență a unei obstrucții subiacente de cale urinară și diagnosticând nefrocalcinoza. Un studiu recent notează că toți calculii vizualizați radiografic sunt identificați ultrasonografic. Urografia intravenoasă (UIV) confirmă diagnosticul de litiază reno-urinară. Datorită riscurilor legate de gradul înalt de iradiere și alergie la produsele de contrast, UIV este actualmente înlocuită de tomografia computerizată fără substanță de

contrast (CT nativ). Studiu de mare specificitate și sensibilitate, TC abdominală are capacitatea de a preciza diagnosticul și de a clarifica diagnosticul diferențial în litiază. TC localizează calculii de mici dimensiuni, identifică calculii ureterali, detectează obstrucțiile și hidronefroza incipientă, gradul de iradiere fiind mult mai mic, comparativ cu UIV.

Evaluarea metabolică se va face ambulator, în condiții de dietă obișnuită și în absența ITU. Pentru că recoltarea urinei timp de 24 ore este dificilă la sugar și copilul mic, în absența controlului sfincterian, s-au pus la punct standarde de valori normale, utilizând eșantioane de urină (tabelele 2 și 3).

Tabel 2. Valorile urinare normale pentru diferite substanțe într-un eșantion de urină, în funcție de vârstă

Substanță	Varstă	mg / mg
Calciu/Creatinină	0 – 6 luni	< 0,8
	6 – 12 luni	< 0,6
	2 – 18 ani	< 0,2
Oxalat/Creatinină	0 – 6 luni	< 0,3
	6 luni – 4 ani	< 0,15
	> 4 ani – adult	< 0,1
Cistină/Creatinină	toate vârstele	< 0,02
Citrat/Creatinină	toate vârstele	< 0,51
Acid uric/ RFG calculată :	≥ 3ani	< 0,56 mg acid uric/dl RFG
$\frac{\text{acid uric}^* \times \text{creatinină serică}^*}{\text{creatinină urinară}^*}$		
*toate valorile calculate în aceleași unități: mg/dl		

Reprodus după Gillespie RS. Pediatr in Rev. 2004;25,4:134 [5]

Tabelul 3. Valori ale diferitelor substanțe dozate în urina/24h la copilul de vârstă școlară

Substanță	Valori
Calciu	< 4 mg/mg/zi
Oxalat	< 50 mg/1,73m ² /kg/zi
Cistină	< 60 mg/1,73m ² /kg/zi
Citrat	< 400 mg/g creatinină
Acid uric	< 0,56 mg/dl RFG
Volum	> 20 ml/kg/zi

Diagnosticul litiazei reno–urinare presupune, în mod obligatoriu, și decelarea cauzei primare a litiazei.

În condițiile în care investigațiile orientează către litiaza de oxalat de calciu sau fosfat de calciu, este necesară o evaluare metabolică complexă [14]. Evaluarea începe cu recoltarea urinei timp de 24 ore (două examene), ocazie cu care va fi măsurat volumul urinar și se vor doza calciul, creatinina, oxalatul, acidul uric, sodiul și citratul din urină. Se vor măsura nivelele serice ale acidului uric, creatininei, calciului, fosforului, bicarbonatului și oxalatului. Dozarea parathormonului este necesară dacă se depistează hipercalcemie/hipercalcemie/hipofosfatemie. Identificarea calculilor de struvită, cistină și acid uric necesită diagnostic diferențial. Calculii de struvită sunt, de obicei, asociați cu ITU nespecifice. Dacă litiaza are alte etiologii, ITU este secundară. Pielonefritele pot asocia hipercalcemie; în toate aceste cazuri, studiile metabolice vor fi făcute după vindecarea infecției.

Mijloace terapeutice generale

Suplimentarea aportului lichidian este necesară în toate tipurile de litiază. În acest fel, volumul urinar crește, favorizând evacuarea calculilor, eliminarea bacteriilor și a cristalelor mici, înainte apariției semnelor clinice. Apa este lichidul cel mai indicat, întrucât, de obicei, sucurile de fructe cresc aportul de calorii și cofeină. În sezonul cald și în caz de efort, aportul oral de lichide va fi crescut suplimentar. În caz de hipercalcemie, se recomandă și dieta saracă în sodiu.

(a) *Tratamentul hipercalcemiei.* Suplimentele de lichide și dieta hiposodată sunt recomandate în toate cazurile de hipercalcemie asociată cu hematurie și litiază. Drogurile tiazidice (clorotiazida/hidroclorotiazida) reduc excreția de calciu, stimulând reabsorbția acestuia la nivelul tubului contort distal. Efectele secundare constau în hipopotasemie și hiperlipemie. Diureticele de ansa sunt ineficiente, favorizând reabsorbția calciului. Se vor evita suplimentele de vitamină D. Suplimentele de citrat previn formarea calculilor în acidoza tubulară și în hipocitraturie [15]. Cantitatea de proteine din dieta copilului va fi redusă la un nivel care să asigure creșterea și dezvoltarea armonioasă. Vor fi evitate excesele de calciu, dar nu se vor face restricții majore, datorită riscului de osteopenie. Doza de calciu recomandată nu trebuie să depășească 400 mg/24h. Având în vedere faptul că depleția de potasiu favorizează hipercalcemia, se recomandă dieta bogată în potasiu, mai ales dacă se administrează și diuretice [16].

(b) *Tratamentul hiperoxaluriei și a alcaloziei.* Tratamentul hiperoxaluriei primare este foarte dificil, supravegherea clinică atentă fiind absolut necesară. Se recomandă reducerea aportului de sodiu la 2–3g/24h și evitarea aportului crescut de alimente bogate în oxalat, de exemplu spanac, cașuni, alune. Suplimentele de citrat, magneziu și fosfor scad cristalizarea urinară a oxalatului. Aportul de calciu nu trebuie restricționat, în caz contrar constatându-se creșterea absorbției intestinale a calciului. Ca terapie adjuvantă, se va administra citrat de potasiu [15,16]. Doza de start este 2 mEq/kg/zi, divizată în 3 prize, doză care va fi crescută progresiv la fiecare 2 luni, inițial la 3 mEq/kg/zi, apoi la 4 mEq/kg/zi. Monitorizarea raportului urinar calciu/creatinină și citrat/creatinină este

necesară pentru aprecierea rezultatelor tratamentului. Hidroclorotiazida, în doză de 2–3 mg/kg/zi, reduce excreția calciului la pacienții care asociază hiper calciurie. Zece până la 40% din pacienții cu hiper oxalurie răspund și la tratamentul adjuvant cu piridoxină. Suplimentele de vitamină C și D trebuie evitate. În cazuri severe de boală, sunt necesare proceduri terapeutice de tip substitutiv, dializa renală și transplantul hepatic [10].

(c) *Tratamentul conservator și medical al cistinuriei.* Principalul scop al tratamentului conservator este creșterea, prin măsuri dietetice, a solubilității urinare a cistinei, scăzând astfel concentrația urinară a acesteia. Medicația utilizată are rolul de a transforma cistina în cisteina, o substanță mult mai solubilă. Pentru toți pacienții, prima linie de tratament include lichide în cantitate crescută, regim hiposodat și alcalinizare urinară eficientă [11,16].

Dieta. Cistina rezultă din metabolismul metioninei. Reducerea aportului de metionină se poate realiza prin scăderea consumului de carne, pește, ouă, produse de soia și de grâu. Aceste restricții dietetice întâmpină adesea o complianță scăzută, mai ales că restricțiile proteice nu sunt recomandate la copil. Adolescenții și adulții trebuie să primească o dietă mixtă, cu o cantitate de proteine mai mică de 0,8 g/kg/zi. Reducerea clorurii de sodiu inflentează, de asemenea, excreția de cistină, motiv pentru care aportul de sodiu trebuie redus la 2g/zi la adolescenți și adulți.

Diluția urini. Aportul lichidian crescut cantitativ reprezintă cel mai important instrument pentru scăderea concentrației urinare a cistinei. Ingestia zilnică de lichide trebuie să depășească 3 litri la copil și 4-5 litri la adult [17]. Teoretic, aportul unui litru de apă este necesar pentru excreția fiecărui mmol de cistină. Pacientul trebuie să consume lichide regulat, tot cursul zilei și să-și asigure o diureza nocturnă suficientă, motiv pentru care este necesară ingestia de lichide, atât înainte de a merge la culcare, cât și după fiecare micțiune nocturnă. Se recomandă băuturi care determină pH urinar neutru sau alcalin, de exemplu apă minerală, ceaiuri de plante și sucuri de citrice [11].

Alcalinizarea urinii. Pentru a garanta solubilizarea cistinei, este necesară o valoare a pH-ului urinar mai mare de 7,5. Bicarbonatul de sodiu se recomandă numai în formele severe de insuficiență renală, pentru că sodiul crește excreția urinară de cistină. În schimb, citratul de potasiu, administrat per os, în două-patru prize de câte 3–10 mmol(mEq), permite alcalinizarea adecvată a urinii [11,17]. În special la copil, tratamentul se va începe cu doza cea mai mică, sub controlul regulat al pH-ului urinar, cel puțin de trei ori pe zi. Doza zilnică va fi progresiv ajustată până la atingerea dozelor terapeutice, care să asigure un pH urinar adecvat. Alcalinizarea prea înaltă a urinii trebuie evitată, având în vedere riscul crescut de litiaza fosfo-calcică sau ITU supraadăugată. Acest scop poate fi atins prin administrarea de suc de portocale, care conține citrat de potasiu. Este interesantă observația că, administrarea sucului de grapefruit, a fost asociată cu creșterea incidenței calculilor formați din oxalat de calciu.

Medicația. Dacă celelalte mijloace terapeutice eșuează și dacă excreția de cistină depășește 3 mmol/zi, se recomandă administrarea de agenți chelatori [16,17]. Substanțele larg utilizate sunt D-penicilamina (DP) și α -mercaptopropionilglicina (MPG, tiopronin). Ambele droguri sunt eficiente prin clivarea cistinei în cisteina, substanță de 50 de ori mai solubilă [11]. Doza recomandată la copil este de 20–40 mg/kg, administrată zilnic în două doze, pentru că excreția cistinei este mai importantă în cursul nopții. Captoprilul, inhibitor de enzimă de conversie din prima generație care conține grupări libere de

sulfhidril, a fost recomandat de unii autori la copilul mare și la adult, în doză de 75–150 mg/zi, având drept scop împiedicarea formării calculilor de cistină [17]. Rolul preventiv al acidului ascorbic la copil a fost raportat prima dată în anul 1983. Acidul ascorbic, administrat în doze mari, ar avea rolul de a transforma cistina în cisteină. Doza obișnuită este de 3–5 g/zi la adult și de $3 \times 1\text{g/zi}$ pentru copil. Există și controverse în legătură cu acest tratament, având în vedere că dozele mari de acid ascorbic pot crește concentrația urinară de oxalați. În cazurile în care excreția urinară de cistină este mai mică de 3 mmol/zi, Asociația Europeană de Urologie recomandă administrarea de citrat de potasiu 3-4 mEq/kg/zi, în două-trei reprize, pentru a asigura valori ale pH-ului peste 7,5 [17]. De remarcat, deasemeni, că mulți pacienți nu formează calculi puri de cistină, hipercalciuria, hiperuricozuria, hipocitraturia și ITU fiind adesea asociate.

(d) *Tratamentul litiazei urice*. Limitarea aportului de sare în dietă scade excreția de acid uric și de calciu. Simptomatologia recurentă presupune administrarea de suplimente de baze (citrat și bicarbonat). Doza de bicarbonat este 2–3 mEq/kg/zi pentru copilul mic și 30–60 mEq/zi pentru adolescent, divizată în 3–4 prize (tabelul 4).

Tabel 4. Agenți alcalinizanți utilizați în nefrolitiază

Produsul	Doza HCO_3^-/mL
• Citrat de potasiu	2 mEq
• Citrat de sodiu/Acid citric	câte 1 mEq
• Bicarbonat de sodiu 8,4%	1 mEq (per os)
4,2%	0,5 mEq
• Bicarbonat de sodiu pulbere 1 linguriță	42 mEq

Bolile metabolice primare cunoscute, în care este implicat acidul uric, trebuie diagnosticate și tratate. Alopurinolul scade sinteza acidului uric, inhibând xantin-oxidaza, fiind recomandat în bolile cu exces de acid uric [17]. Trebuie însă avut în vedere faptul că, în aceste cazuri, alopurinolul crește eliminările urinare de xantină, cu posibilitatea precipitării ulterioare sub formă de calculi din xantină. La copil, dieta saracă în purine are o valoare limitată, întrucât acesta nu consumă cantități importante de fructe de mare, creier sau carne de gască.

(e) *Tratamentul litiazei de struvită*. Prevenirea ITU, evaluarea și tratarea (medicală și urologică) anomaliilor subiacente și acidifierea urinei previn formarea calculilor de struvită [16,17].

Tratamente complementare și alternative

Terapiile cu ceaiuri de plante sunt, actualmente, de mare interes [1]. Ceaiurile de chimen, Centella asiatica, Akebia quinata, Mallotus phillopinensis, Galium aparine au efecte moderat diuretice, reducând aglutinarea calculilor prin creșterea volumului și fluxului

urinar. Aloe vera și Rumex crispus conțin chelatori de calciu care reduc rata de creștere a cristalelor.

Tehnici de acupunctură și acupresiune sunt raportate ca fiind utilizate cu succes în China, precum și în alte părți ale lumii [5].

Concluzii

Litiaza reno-urinară rămâne o provocare clinică și terapeutică datorită incidenței, etiopatogeniei complexe și morbidității semnificative.

Ne aflăm încă departe de ideal, de chemoliza specifică, eficientă a tuturor calculilor urinari. Costurile medicale și sociale rămân ridicate, în ciuda progreselor moderne în domeniul cunoașterii mecanismelor formării calculilor (cercetare fundamentală) și al terapiei lor (procedee urologice non sau minim invazive; terapii medicale specifice, primare sau adjuvante).

Astfel, respectarea principiilor stipulate în ghidurile de bună practică rămâne crucială pentru atingerea statusului de stone-free și prevenirea recidivei litiazice.

Cunoașterea și utilizarea adecvată a mijloacelor de tratament medical (primar și profilactic) pot preveni rezultatele tardive defavorabile, precum și nevoia de terapii intervenționale mai agresive (litotriții intracorporeale, chirurgie deschisă) sau chiar de substituție funcțională renală (dializă renală, transplant renal).

În final, cooperarea strânsă dintre pacient, familia acestuia, medicul de familie, nefrologul și urologul pediatru se dovedește esențială pentru succesul managementului litiazei reno-urinare pediatrice.

Bibliografie

[1] Bălgrădean M: *Poliuria și tubulopatiile*. În Bălgrădean M. Patologie actuală în nefrologia pediatrică. București: Editura Economică;2005.79- 89

[2] Christensen EI, Gburek J: *Protein re-absorption in renal proximal tubule function and dysfunction in kidney pathophysiology*. *Pediatr Nephrol* 2004;19:714–721

[3] Hoppe B, Duran I et al: *Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience*. *Pediatr Nephrol* 2002;17:4:264–268

[4] Hein G, Richter D et al: *Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants*. *Pediatr Nephrol* 2004;19,6:616–620

[5] Gillespie RS, Stapleton FB: *Nephrolithiasis in children*. *Pediatr in Rev* 2004;4:131-139

- [6] Cranefield DJ, Odd DE et al: *High incidence of nephrocalcinosis in extremely preterm infants treated with dexamethasone*. *Pediatr Radiol* 2004;34, 2:138–142
- [7] Maruyana K, Shinohara M et al: *Distal renal tubular acidosis associated with hypercalcemia and nephrocalcinosis in an infant*. *Pediatr Nephrol* 2002;17,11:977- 978
- [8] Cheidde L, Vieira TC et al: *A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis*. *Pediatrics* 2003;112:1361–1367
- [9] Oselik U, Berbas N et al: *Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients*. *Turk J Pediatr* 2004;46,1:22-27
- [10] Gagnadoux M F: *Primary hyperoxaluria*. EMC – Pelespie RS: *Nephrolithiasis in Children*. *Pediatr in Rev* 2004;25,4:131–138
- [11] Knoll T, Zöllner A: *Cystinuria in childhood and adolescence, recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Pediatr Nephrol* 2005;20:19-24
- [12] Constantiniu R: *Litiaza urinară*. În Angelescu N. ed. *Tratat de Patologie Chirurgicală*. București: Ed Medicală; 2001. 2825-40
- [13] Minevich E: *Pediatric Urolithiasis*, *Pediatr Clin North Am* 2001;48,6:1571-1585
- [14] Drach GW: *Metabolic Evaluation of Pediatric Patients with Stones*. *Urol Clin North Am* 1995;22,1:95– 99
- [15] Domrongkitchaiporn S et al: *Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients*. *Am J Kidney Dis* 2002;39,2:383–391
- [16] [Tekgül S, Riedmiller H, Beurton D et al: *Guidelines on Paediatric Urology*. În European Association of Urology. *Guidelines*. Arnhem: Drukkerij Gelderland bv; 2006. 42-61
- [17] Tiselius TG, Ackermann D, Alken P et al: *Guidelines on Urolithiasis*. În European Association of Urology. *Guidelines*. Arnhem: Drukkerij Gelderland bv; 2006. 61-79