

IMPORTANTA ETIOPATOGENIEI LITIAZEI URINARE

Brindusa BUDA¹, M. MĂRUSTERI², V. OSAN³, A. SCHIOPU¹, V. BACĂREA⁴,

Claudia BĂNESCU⁵, Raluca PUȘCAȘ⁶

1 – Disc. De Fiziopatologie - UMF Tg. Mureș, 2 – Disc. De Informatică - UMF Tg. Mureș, 3 – Clinica de Urologie - UMF Tg. Mureș, 4 – Disc. De Epidemiologie Tg. Mureș, 5 – Disciplina de Genetic Tg. Mureș, SMURD Tg. Mureș

Rezumat. În producerea bolii litiazice sunt implicați diverși factori: factori endocrini/metabolici (tulburări ale metabolismului calcic, fosfatic, oxalic, al acidului uric), factori de mediu (deshidratarea favorizată de temperaturile mari, compoziția chimică a apei cu conținut calcic crescut), factori alimentari (denutriția sau excesul alimentar proteic, hidratarea insuficientă), factori ocupaționali, regimul de viață (profesiuni cu risc de deshidratare, stresul), factori genetici (tulburări dismetabolice cu determinism genetic, ereditatea).

Urolitiaza este o cauza importanta de morbiditate urinara, cu origine multifactoriala, adesea si cu un impact economic marcat, mai ales datorita complicatiilor ce pot apare in evolutia calculozei renale. Recurenta calculilor urinari, datorita frecventei crescute, este o problema recunoscuta in practica urologica.

Summary. The importance of urinary stones etiopathogeny

The etiology of renal stones includes various factors: endocrin/metabolic factors, enviromental factors (dehydration at higt temperatures, water with high level of calcium), dietary habits (disassimilation, protein food excess, dehydration), occupational factors (professions with high risk of dehydration, stress), genetic factors (heredity).

Urinary stones is recurrent condition with significant associated morbidity and economic impact, specially due to the complications in the evolution of renal stones. Recurrent stone formation in the urinary tract is a common and important problem that must be considered in daily urological practice an important causes of urinary abnormality.

Consemnată în scrieri medicale încă din antichitate, litiaza urinară continuă să reprezinte o problemă de sănătate publică prin incidența în creștere și prin afectarea preponderentă a segmentului de vârstă tânără, social activ.

În producerea bolii litiazice sunt implicați diverși factori: factori endocrini/metabolici (tulburări ale metabolismului calcic, fosfatic, oxalic, al acidului uric), factori de mediu (deshidratarea favorizată de temperaturile mari, compoziția chimică a apei cu conținut calcic crescut), factori alimentari (denutriția sau excesul alimentar proteic, hidratarea insuficientă), factori ocupaționali, regimul de viață (profesiuni cu risc de deshidratare, stresul), factori genetici (tulburări dismetabolice cu determinism genetic, ereditatea).

Cu alte cuvinte, în boala litiazică urinară nu acționează un singur factor determinant, ci o multitudine de cauze favorizante. Uneori, obstacole în drenajul urinei pot da naștere la calculi „in situ”, așa-numiți "calculi de organ" din clasificarea lui Guyon, care se deosebesc de cei la a căror formare participă toți factorii favorizanți amintiți, "calculii de organism".

Urolitiaza afectează între 1% și 5% din populația țărilor industrializate, cu un risc de apariție de 20% la bărbați și de 5%-10% la femei. Cea mai mare aparte a calculilor, peste 90% au în structura lor calciu, și cei mai mulți oxalat (60-75%). Circa 50% din ei conțin calciu, sub formă de oxalat și fosfat, 25% fosfat de calciu și 13% numai oxalat de calciu.

Aproximativ 6% sunt formați din acid uric și 1% din cistină. Este interesant de menționat faptul că rata de recidivă în absența tratamentului este, pentru calculii de oxalat de calciu (cei frecvent întâlniți), de 10% la un an, 30% la 5 ani și de 50% la 10 ani.

1. Factori de risc exogeni

Cauzele favorizante aparținând mediului exterior în care organismul se dezvoltă au fost intens studiate într-o serie de lucrări, considerate de referință. Acești factori își păstrează și azi semnificația, însă importanța lor a devenit oarecum de ordin secundar.

1.1. Răspândirea geografică

Numeroase studii au încercat să stabilească o relație între incidența mai mare sau mai scăzută a litiazei și distribuția sa geografică. Regiuni de pe glob cu incidență crescută a litiazei sunt Insulele Britanice, Scandinavia, țările Mediteraneene, nordul Indiei și al Pakistanului, Australia de nord, Europa Centrală, Malayezia, Japonia și China.

În alte părți ale globului, incidența litiazei este relativ scăzută: America Centrală și de Sud, cea mai mare parte a Africii și acele regiuni ale Australiei populate de aborigeni.

1.2. Factori meteoclimatici

Numeroși cercetători au încercat să determine influența climei asupra apariției litiazei urinare. S-a constatat astfel că o climă toridă și umedă

favorizează apariția litiazei, mai ales în rândul celor predispuși la formarea calculilor. Temperaturile înalte cresc perspirația, ceea ce va duce la scăderea cantității de urină și ca urmare la creșterea concentrației și a acidității acesteia. Aceste două modificări favorizează fenomenul de cristalizare, mai ales la pacienții predispuși la litiaza de acid uric sau cistină, substanțe care au solubilitate scăzută în mediu acid. În general se poate afirma că factorii de climă influențează litiaza, dar nu o determină.

1.1.3. Factori alimentari

Există o serie de studii legate de formarea și distribuția litiazei în raport cu natura și obiceiurile alimentare la diferite populații, în diferite zone geografice.

Ingestia excesivă de purine, oxalați, calciu, fosfați sau alte elemente duc la o excreție crescută a acestor componente în urină. Litiaza urică și oxalică par mai direct legate de alimentație. Acidul uric de origine exogenă provine din alimente bogate în nucleoproteine: cărnuri tinere, viscere, vânat, pește, ciocolată, cacao, cafea, ceai. Cele mai oxaligene din principiile alimentare sunt glucidele, iar dintre alimentele comune roșiile și sparanghelul, însă supraîncărcarea oxalică nu este nocivă dacă endoteliul digestiv, ficatul și rinichii au o funcționalitate normală.

S-au efectuat numeroase studii privind asocierea unui consum crescut de produse lactate și riscul apariției litiazei urinare. Aceste studii au evidențiat faptul că un consum crescut de produse lactate scade riscul formării calculilor urinari.

Pe de altă parte, un aport crescut de calciu din alte surse decât cele alimentare (de exemplu suplimente de Ca) crește riscul de apariție a litiazei urinare. Acest risc poate fi redus dacă suplimentele de Ca sunt administrate în timpul meselor.

În ceea ce privește băuturile, o constatare generală arată că marii băutori (de orice fel de lichide) nu par să facă litiază renală, probabil prin întreținerea unei diureze crescute. Totuși, vinurile puternic alcoolizate, vinurile dulci, încarcă urina cu oxalați și carbonați de calciu. Berea, fiind slab alcoolizată, e puțin nocivă, chiar diuretică.

2. Factori de risc individuali

Prin factori individuali se înțeleg: ereditatea, constituția, temperamentul, sexul, vârsta, profesia, afecțiunile acute sau cronice și un anumit mod de viață propriu individului. [20, 33, 42]

2.1. Ereditatea

Pornind de la constatarea că incidența litiazei urinare este relativ rară la indienii din America

de Nord, la negrii din Africa și America și la nativii din Israel, numeroșii autori au încercat să stabilească legătura dintre ereditate și incidența familială a litiazei.

Acidoza tubulară renală este o boală ereditară care este în mod cert asociată frecvent cu litiaza urinară. S-a demonstrat ca genetic se transmite litiaza cistică și ipotetic litiaza urică și oxalică. Cistinuria este o boală genetică autosomal recesivă, în care homozigoții excretă cantități mari de cistină în urină (500 – 2000 mg/24 h față de valoarea normală de 300mg/24h), cistină ce devine insolubilă la asemenea concentrație.

2.2. Temperamentul

Această predispoziție spre litiază corespunde atât tipului somatic cât și constituției viscerale, umorale, metabolice și chiar psihice a individului, semnalându-se apariția unui comportament psihologic propriu unui anumit tip de litiază. Astfel, în cadrul litiazei oxalice, indivizii sunt anxioși, emotivi, scrupuloși, iar litiaza apare în general la câteva luni după un șoc psihic. Dacă starea anxioasă se prelungește și după operație, recidiva este aproape certă.

2.3. Vârsta

Litiaza urinară, indiferent de natura sa, se poate întâlni la orice vârstă, de la făt la bătrân. Perioada predilectă este însă cea adultă, între 30-50 ani. Aceasta coincide cu limitarea mișcării, cu sedentarismul și alimentația disproporționată. La făt și copil pare să fie vorba de o tulburare de nutriție maternă, respectiv de afecțiuni genetice, metabolice sau malformații congenitale.

2.4. Sexul

Se constată o predominanță a bolii litiazice la bărbați față de femei, raportul fiind de aproximativ 3/1. La femei, în majoritatea cazurilor, calculii apar din cauza infecțiilor repetate ale tractului urinar sau a unor defecte metabolice cum ar fi cistinuria sau hiperparatiroidismul. Regimul de viață al bărbatului, abuzurile și variațiile extreme ale regimului hidroalimentar, afecțiunile uretroprostatice, determină prevalența crescută la bărbați.

2.5. Profesia

S-a constatat că litiaza este mai frecventă la indivizii cu profesii sedentare - în zonele industrializate, precum și la cei cu profesii legate de stări emoționale, comparativ cu cei care lucrează la țară, în agricultură.

3. Afecțiuni acute sau cronice

Este cert că anumite antecedente personale sau boli în evoluție influențează direct producerea litiazei. Între acestea se numără în primul rând bolile endocrine (de ex. hiperparatiroidismul și hipercorticismul), unele carențe sau supraîncărcări vitaminice - cum ar fi hipervitaminaza D, hipovitaminaza A, boli digestive (diareea cronică, derivațiile ileale, etc.) sau metabolice.

4. Factori metabolici: se descriu mai multe tipuri de calculi: litiaza oxalică, fosfatică, cistică, glicinică, litiaza din ocronoză,

Litiaza oxalică - ca entitate etiopatogenică și clinică ocupă primul loc în cadrul bolii litiazice și este consecința tulburării metabolismului acidului oxalic. Are proveniență exogenă și endogenă, însă supraîncărcarea alimentară nu este nocivă în cazul unei funcționalități normale a endoteliului digestiv, ficatului și rinichiului. Cercetări moderne au demonstrat metabolizarea oxalică a glucidelor, proteinelor, acidului ascorbic și a altor produși, sub acțiunea fermenților și a florei microbiene intestinale.

Litiaza fosfatică - fosforul are în primul rând origine alimentară (pâine, lapte, cereale, fructe, zarzavaturi) dar și origine endogenă, el existând în celule sub trei forme: fosfați minerali, lecitine, nucleine. El se elimină din organism 2/3 pe cale urinară și 1/3 pe cale intestinală. Însă hiperfosfaturia joacă un rol infim în formarea calculilor fosfatici. Este o litiază fundamentală calcică, cu mulți compuși: fosfat acid de calciu dihidrat (brushit), fosfat bazic de calciu (hidroxilapatit), fosfat tricalcic, monohidrat (whitlockit), fosfat ortocalcic, fosfat amoniaco-magnezian (struvit), fosfat triplu de calciu, amoniu și magneziu, caracteristică fiind apariția alcalinizării urinei prin infecție cu proteus și stafilococ, și calculi de carbonat apatit.

Litiaza urică - se manifestă prin calculi de acid uric pur sau urați de sodiu, potasiu, calciu sau amoniu. Reprezintă aproximativ 5-15% dintre calculi. Acidul uric are atât origine endogenă cât și exogenă. Proportional față de 4,5-5mg% cât este uricemia normală, 2,5-3,5% sunt de origine endogenă și provine din metabolismul nucleoproteinelor proprii, prin dezintegrarea nucleelor celulare. Uricemia are 3 surse: alimentară (alimente bogate în nucleoproteine), dezintegrări celulare (leucemii, limfoame, tumori iradiate) și insuficiență hepato-renală. Acidul uric și sărurile sale precipită în mediul acid, optim la un nivel de pH sub 5, solubilitatea lor crescând considerabil odată cu evoluția pH-ului spre alcalinitate.

Litiaza cistică - a fost menționată prima dată de Wollaston (1810).

Cistina este o proteină sulfurată cu origine exogenă, alimentară (pâine, carne, ouă, nuci) și endogenă, derivând din metionină în prezența serinei. În parte la formarea serumalbuminei, insulinei, hemoglobinei, keratinei, glutatationului, iar absența sa determină anemie, dermatite, boli de păr, receptivitate la infecții.

Cistinuria zilnică este de 300-400mg/24h. Formarea calculilor depinde de diureză și de pH, precipitând în oligurie și la pH acid. Tratamentul de elecție al cistinuriei și al litiazei cistinică este D - Penicilamina, care formează cu cistina un complex de 50 de ori mai solubil.

Litiaza xantinică, glicinică, litiaza din ocronoză, calculii de Triamteren, Indinavir, Efedrină sunt calculi foarte rar întâlniți.

ulburarea metabolismului calciului - hiper calciuria este o manifestare frecventă la bolnavii cu litiază urinară calcică.

În toate cazurile se observă relații strânse între hiper calciurie, fosforemie și calcemie, litiaza apărând ca o consecință a tulburării metabolismului fosfo-calcic. Hiper calciuria, oxaluria, hipocitraturia, pH-ul alcalin și deshidratarea de lungă durată cresc riscul de litiază renală (dar nu apare obligatoriu litiaza).

5. Factori anatomici

Oricare ar fi factorii favorizanți ai formării calculilor urinari, mecanismul intim al litogenezei aparține rinichiului, și se vorbește de litiaza de organism. Este însă binecunoscută și așa-zisa litiază de organ, care este o litiază secundară uropatiilor obstructive, rolul stazei în litogeneză fiind unanim acceptat.

Factorii anatomici ce favorizează formarea calculilor pot fi congenitali sau câștigați, ei alterând drenajul urinei: dilatație caliceală, hidronefroze, hidroureter, rinichi în potcoavă, rinichi în burete, fuzionat, calcifieri în parenchimul renal (plăci Randall, corpusul Carr).

Litiaza se asociază frecvent și cu nefropatia de reflux, tuberculoza, diverticuli pielocaliceali.

6. Factori bacteriologici

Intervin atât prin germenii care secretă urează generatoare de amoniac (deci de calculi amoniaco-magnezieni), cât și prin procesul supurativ propriu-zis, care furnizează material organic drept nucleu inițial de precipitare cristalină sau de stimul pentru trecerea componentei proteice normale a urinei din faza de soluție în faza de gel.

Analiza bacteriologică a calculului poate evidenția prezența germei cauzale și în nucleul inițial de precipitare, nu numai straturile periferice.

Complicațiile litiazei urinare

Orice calcul este agresiv pentru aparatul urinar. Mai lent sau mai rapid, asimptomatic sau zgomotos clinic, calculul renal produce consecințe fiziopatologice și anatomopatologice ce depind de:

- Caracteristicile litiazei: volum, număr, localizare
- Asocierea obstrucției de cale urinară: gradul obstrucției, modul de instalare, durata
- Starea preexistentă a aparatului urinar

Obstrucția este produsă de obstacolul mecanic reprezentat de calcul. Obstrucția poate fi acută sau cronică (în funcție de modul de instalare și durata de evoluție), completă sau incompletă (în funcție de dimensiune, forma, localizarea calculului).

Consecutiv apare **hiperpresiunea** în calea urinară supraiacentă obstacolului și expresia ei clinică și anatomică:

- *Durerea*: prin stimularea baroreceptorilor capsulari renali; poate fi acută (colica renală), sau cronică (nefralgia)
- *Dilatația* segmentului urinar supraiacent obstacolului cu *hidronefroza* (uretero-hidronefroza, hidronefroza, hidrocalicoza). În timp va apărea atrofia parenchimului renal cu insuficiența până la compromiterea funcțională renală. Expresia clinică majoră a obstrucției este *anuria obstructivă*.

Infecția urinară este frecvent asociată litiazei urinare, fiind favorizată de prezența stazei prin obstrucție. Există însă cazuri frecvente când infecția este premergătoare litiazei, constituind un factor litogen (litiaza struvitică sau fosfat-amoniaco-magneziană), datorită ureazei (enzima prezentă la majoritatea germeniilor gram-negativi urinari) ce transformă ureea urinară în amoniu, acesta combinându-se cu fosfații urinari.

Forma clinică severă de infecție urinară asociată cel mai frecvent litiazei este pielonefrita acută litiazică, cu riscul major de șoc endotoxic. Urosepsisul nu răspunde la monoterapia antibiotică, necesitând obligatoriu dezobstrucție urologică.

Metaplazia malpighiană (epidermoidă) a uroteliului apare în urma iritației cronice de contact cu calculul, reprezentând o leziune preneoplazică ce poate degenera în carcinom urotelial epidermoid.

Semne clinice datorate prezenței calculului urinar.

- Hematuria: apare datorită mobilizării calculului; poate fi microscopică (decelabilă la examenul de urină – proba Addis sau Stansfeld) sau macroscopică cu caracter total, uneori în cheaguri.
- Infecția: PNA, pioniereză litiazică
- Nefromegalie: datorită dilatației căilor urinare
- IR: când obstrucția este bilaterală sau apare pe rinichi unic (congenital, funcțional sau chirurgical); IRA – în anuria obstructivă, IRC cu stadiile compensat poliuric, uremic decompensat, uremic terminal. IRC de tip obstructiv are ca particularitate evoluția îndelungată a stadiului compensat, valori serice relativ normale ale azotemiei ce coexistă mult timp cu distrucții parenchimatose extreme.
- Tulburări de micțiune: în caz de litiază a aparatului urinar inferior – polakiurie diurnă, cu caracter provocat, „de efort” cu jet urinar intrerupt în litiaza vezicală, disurie marcată, jet slab, „în picătură” uneori chiar retenție completă de urină și glob vezical – în litiaza uretrală.

În concluzie, urolitiaza este o cauză importantă de morbiditate urinară, cu origine multifactorială, adesea și cu un impact economic marcat, mai ales datorită complicațiilor ce pot apărea în evoluția calculozei renale. Recurența calculilor urinari, datorită frecvenței crescute, este o problemă recunoscută în practica urologică.

De aceea este important de evaluat cunoștințele actuale în privința diagnosticului, tratamentului medical și chirurgical, cât și în privința problemelor de profilaxie și metafilaxie a calculilor renali.

Este esențial pentru abordarea pacienților cu calculi urinari, să existe o cunoaștere detaliată a factorilor etiologici ai urolitiazii, și, în special, o evaluare atentă a factorilor de risc metabolici și individuali, considerați a fi cei mai importanți în inițierea formării calculilor. Identificarea și corectarea acestor factori oferă o bază solidă pentru elaborarea unui tratament eficient și rațional, ce încearcă să elimine, sau cel puțin să reducă, formarea calculilor urinari.

Bibliografie

1. Anagnostou T, Tolley D: Management of ureteric stones. Eur. Urol. 2004, 45: 716-720.
2. Arbones ML, Manas S: SLC7A9 – deficient mice develop cystinuria and cystin urolithiasis. Hum Mol Genet 2003, 12, 2097-2108.

3. Bihl G, Meyers A: Recurrent renal stones disease-advances in pathoenesis and clinical management. *Lancet* 2001, 358: 551-656.
4. Blaja C: Litiaza urinară. În *Burghel Th.: Patologie chirurgicală*, 1972, Vol. VI: 494-510.
5. Boja R, Oșan V, Bakos I: Locul ecografiei în diagnosticul și tratamentul anuriei obstructive litiazice. Al IV-lea Congres al Societății Române de Urologie, Constanța, 1994,22-23.09
6. Chandhoke PS, Fan J, May DJ et al: Role of renal collecting system in initial kidney stone. *J Endourol* 1999, Nov, 13 (9): 601-604.
7. Ciocâlțeu A – Litiaza urinară, în: *Ciocâlțeu A – Nefrologie clinică*, Ed. Infomedica, 1999, București, 259-294.
8. Clark AT, Bertram JF: Advances in renal development. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000 May, 9(3): 247-251.
9. Coe FI, Clark C: Solid phase assay of urine cytine suprasaturation in the presence of cystine binding drugs. *J Urol*, 2001, 166: 688-693.
10. Daroczi J: Rolul factorilor de mediu, de organism și de organ în litiaza urinară la copii din zona Văii Jiului. *Lucrări Științifice ale Simpozionului Internațional multidisciplinar*. Editura Universitas, Petroșani 2006, 9-11.
11. Defoor W, Aspin J: Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. *J Urol* 2005, 174, 1708-1710.
12. Geavlete P (sub redacția): *Urologie. Infecțiile urinare nespecifice*. Vol. I, Editura Copertex, 1999, Capitolul 10, 143-151.
13. Geavlete P (sub redacția): *Urologie. Litiaza urinară*. Vol. I, Editura Copertex, 1999, Capitolul 12, 203-224.
14. Geavlete P: Implicații genetice în urologie. *Revista Română de Urologie*. Vol.II, 1995, Nr. 1.
15. Leslie S, Savitz G: Calcium and stone disease. In: *The Kidney Stones Handbook*. 2end Ed. Four Geez Press, 2000: 73-94.
16. Menon M, et al: Urinary stone disease. In *Chambell`s Urology*, Ed 7, Philadelphia, WB Saunders, in press.
17. Niculescu D: *Urologie*. Ed Didactică și Pedagogică, București, 1990.
18. Noe HN: Hipercalciuria and paediatric stone recurrences with and without structural abnormalities. *J Urol*, 2000, part. 2, 164: 1094-1097.
19. Olinescu RM: *Totul despre alimentația sănătoasă*. Ed Niculescu SRL, București, 2000, 106-109.
20. Sinescu I, (sub redacția), *Urologie clinică*, Ed Med Almatea, București, 1998: *Infecțiile nespecifice ale aparatului urogenital*, Capitolul VIII, 102-111.
21. Sinescu I, (sub redacția), *Urologie clinică*, Ed Med Almatea, București, 1998: *Litiaza urinară*, Capitolul XI, 141-145.
22. Stampfer A: Comparison of Dietary Calcium with Supplemental Calcium and other Nutrients as Factors Affecting the Risk for Kidney Stones in Woman, *Annals of Internal Medicine*, 1997
23. Tekin A, Tekgul A: oral potasium citrate treatment for idiopathic hypocitraturia in children with calcium urolithiasis. *J Urol* 2002, 168: 2328-2330.
24. Toth Csaba: *Urologia, Medicina Konyvkiado RT*, Budapest, 2005: 22-26, 29-30, 130-152.