



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
*SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA*

*CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA*

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche*

*Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati*

*Unità operativa complessa di Urologia*

*Direttore: Ch.mo Prof. Fabrizio Dal Moro*

**TESI DI LAUREA**

**Urolitiasi nei pazienti pediatrici:  
indicazioni e risultati del trattamento endourologico**

Relatore: Ch.mo Prof. Fabrizio Dal Moro

Correlatore: Dott. Alessandro Morlacco

Laureando: Martina Grossele

Anno Accademico 2022-2023



# Indice

1 INTRODUZIONE: CALCOLOSI URINARIA.....	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA .....	1
1.2 CLASSIFICAZIONE.....	3
1.2.1 Calcoli di calcio .....	3
1.2.2 Calcoli di acido urico .....	4
1.2.3 Calcoli di cistina.....	4
1.2.4 Calcolosi da infezione (struvite) .....	4
1.2.5 Calcolosi mista e di origine rara .....	5
1.3 PATOGENESI.....	5
1.4 FATTORI PREDISPONENTI.....	8
1.5 LOCALIZZAZIONE NEL TRATTO URINARIO .....	10
1.7 ESAMI STRUMENTALI.....	12
1.7.1 Ecografia addome completo.....	12
1.7.2 Rx diretta.....	13
1.7.3 Tc senza mdc.....	14
1.7.4 Uro-Tc.....	16
1.7.5 Esami di laboratorio .....	17
1.8 GESTIONE DELL'EVENTO ACUTO .....	17
1.8.1 Colica Renale .....	17
1.8.2 Ostruzione Renale: gestione di sepsi e/o anuria.....	18
1.9 TRATTAMENTO MEDICO .....	18
1.9.1 Norme generali.....	18
1.9.2 Norme specifiche .....	19
1.10 TRATTAMENTO CHIRURGICO.....	19
1.10.1 Litotrissia Extracorporea .....	20
1.10.3 PCNL .....	24
1.10.4 Chirurgia open/Robotica .....	25
2 MATERIALI E METODI.....	27
2.1 Obiettivi dello studio.....	27
2.2 Coorte.....	28
2.3 Valutazioni del paziente.....	28
2.3.1 Valutazione Clinica.....	28

2.3.2	Valutazione Strumentale .....	29
2.3.3	Screening Metabolico .....	30
2.3.4	Gestione Chirurgica .....	30
2.3.5	Gestione nel post operatorio .....	32
2.4	Analisi statistiche effettuate .....	32
3	RISULTATI.....	35
3.1	Risultati demografici, anamnestici e clinici .....	35
3.1.1	Caratteristiche demografiche e anamnestiche dei pazienti .....	35
3.1.2	Caratteristiche cliniche dell'episodio .....	36
3.1.3	Anamnesi patologica e Comorbidità.....	37
3.2	Risultati radiografici .....	37
3.2.1	Caratteristiche della calcolosi .....	38
3.3	Risultati terapeutici .....	40
3.3.1	Approccio medico .....	40
3.3.2	Gestione dell'evento acuto.....	40
3.3.3	Approccio chirurgico .....	40
3.4	Risultati nefrologici e metabolici.....	48
3.5	Risultati stratificati per dimensione del calcolo renale .....	50
3.6	Risultati stratificati per età .....	52
3.6.1	Variabili categoriche .....	52
3.6.2	Variabili continue.....	58
4	DISCUSSIONE.....	67
4.1	Caratteristiche demografiche ed anamnestiche dei pazienti .....	68
4.2	Caratteristiche cliniche dell'episodio.....	68
4.3	Anamnesi patologica e comorbidità.....	69
4.4	Risultati radiologici, localizzazione e dimensione del calcolo .....	69
4.5	Approccio medico .....	70
4.6	Gestione dell'evento acuto.....	70
4.7	Approccio chirurgico .....	71
4.8	Risultati nefrologici e metabolici.....	72
5	CONCLUSIONE: POTENZIALITÀ E LIMITAZIONI DELLO STUDIO.....	73
	BIBLIOGRAFIA .....	75

## 1 INTRODUZIONE: CALCOLOSI URINARIA

Con calcolosi delle Vie Urinarie si intende la presenza di un calcolo all'interno delle cavità escrettrici del sistema urinario nella sua totalità, dai calici all'uretra<sup>1</sup>. Tali calcoli derivano dalla precipitazione di costituenti poco solubili nell'urina, conformazione di aggregati cristallini che possono avere dimensioni e composizione chimica variabili.

Con questa definizione si intende comprendere quindi:

*-Nefrolitiasi o calcolosi delle vie urinarie superiori* (rene ed uretere), che deriva nella maggioranza dei casi da una alterazione del metabolismo minerale ed, in misura minore, dalla presenza di una malformazione, complicata o meno da infezione (es. stenosi del giunto pielo-uereterale, reflusso vescicoureterorenale).

*-Calcolosi delle basse vie urinarie* (vescica e uretra), che riconosce una eziologia legata prevalentemente ad ostruzione ed infezione cronica o alla presenza di un corpo estraneo.

Durate il loro accrescimento i calcoli potrebbero essere completamente asintomatici, questo trova conferma nei numerosi riscontri incidentali di calcoli renali durante indagini cliniche eseguite per altri motivi in pazienti<sup>2</sup>. La sintomatologia si presenta invece quando per le loro dimensioni e localizzazione concorrono a ostruire il normale deflusso di urina, comportando la dilatazione delle vie escrettrici a monte<sup>3</sup>.

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

La calcolosi pediatrica costituisce un importante problema clinico nella pratica urologica, data la rilevanza epidemiologica, la natura ricorrente e la conseguente necessità di un attento follow-up.

Gli obiettivi verso i quali sono orientati gli sforzi clinici consistono nel riconoscimento dell'anomalia metabolica sottostante, nell'individuazione del trattamento appropriato e nell'ottenimento di uno stato libero da calcoli, condizione non sempre possibile.

Le caratteristiche epidemiologiche della litiasi sono in perpetua evoluzione: questa patologia multifattoriale infatti riflette il livello socioeconomico delle popolazioni, inteso come livello di vita, abitudini alimentari e condizioni sanitarie. Accanto a ciò giocano un ruolo fondamentali i fattori geografici, si ritrova infatti che etnia, dieta e fattori climatici possono spiegare le differenze di incidenza.

La prevalenza a livello mondiale varia dal 5 al 15 %<sup>4</sup>, le diverse aree geografiche si distinguono per il diverso tipo di calcolosi prevalente ma si registra una significativa tendenza all'aumento pressoché ovunque. Anche nella popolazione pediatrica la prevalenza è in aumento, verosimilmente è il risultato di una maggiore attenzione alla diagnosi di litiasi e alla valutazione routinaria dei bambini che presentano sintomi specifici e non specifici<sup>5</sup>. Nella popolazione pediatrica si registra inoltre un alto rate di ricorrenza (circa il 50% dei pazienti con calcoli renali manifesterà un episodio di recidiva entro 3 anni<sup>6</sup>). Si registra inoltre una differenza sesso-correlata: la calcolosi ha infatti predominanza nei maschi, ciò sembra essere dovuto al percorso non tortuoso dell'uretra femminile, che facilita il passaggio di frammenti di calcolo ed evita la loro permanenza in vescica<sup>7</sup>.

Nelle aree di maggiore sviluppo economico correla all'incremento dei dismetabolismi e si stima che, in un Paese con stile di vita equiparabile allo stile adottato in Italia, 1 persona su 11 vada incontro ad un episodio litiasico almeno una volta nella vita (lo studio era stato condotto negli USA<sup>8</sup>). Inoltre, in Europa e Nord America si registrano il 40% dei calcoli con composizione mista di ossalato e fosfato di calcio, ossalato di calcio nel 30% e da fosfato di calcio nel 12%; meno frequenti i calcoli di acido urico (6%) e di cistina (2%)<sup>9</sup>

Nelle aree sottosviluppate del mondo, con diffusa malnutrizione, la litiasi pediatrica rappresenta un problema di salute significativo dal momento che la prevalenza stimata è di circa 15% (quando nei Paesi sviluppati si aggira al 1-5%)<sup>10</sup> e che rappresenta una causa importante di insufficienza renale end-stage<sup>11</sup>.

## 1.2 CLASSIFICAZIONE

La calcolosi comprende diversi tipi di possibili calcoli, riflesso dei diversi fattori di rischio metabolici, anatomici o infettivi. Si possono pertanto distinguere: calcoli di calcio, calcoli di acido urico, calcoli di cistina e calcolosi da infezione (struvite)<sup>2</sup>.

### 1.2.1 Calcoli di calcio

Si tratta della forma di calcolosi più frequente, i calcoli sono composti da ossalato o fosfato di calcio e la loro formazione deriva da uno squilibrio minerale biologicamente evidenziato in termini di ipercalciuria, iperossaluria o ipocitraturia.

*Ipercalciuria*: definita come un'escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore superiore a 4 mg/kg/die o 0,1 micromol/kg/die in un bambino di peso inferiore ai 60kg. Nei neonati (età inferiore ai 3 mesi) il limite superiore normale per l'escrezione di calcio è pari a 5 mg/kg/die. Tale condizione nella popolazione pediatrica viene classificata in idiopatica o secondaria. Si diagnostica un'ipercalciuria idiopatica se dato un normale livello di calcemia non si individua la causa responsabile, a fronte di dati clinici, biologici e radiologici. Si definisce secondaria quando sussiste una condizione di ipercalcemia dovuta a aumentato riassorbimento osseo (per esempio ipertiroidismo, iperparatiroidismo, immobilizzazione, acidosi, malattia metastatica) o aumentato assorbimento gastrointestinale (ipervitaminosi D).

*Iperossaluria*: deriva da una minore espulsione di acido ossalico, i valori normali nel bambino sono <50 mg/1,73m<sup>2</sup>/die, nel lattante <200 mg/1.73m<sup>2</sup>/die. Solo il 10-15% dell'ossalato deriva dall'apporto alimentare e l'iperossaluria dipende da un'eccessiva assunzione con la dieta (rabarbaro, spinaci, cacao, noci, pepe, tè), eccessivo assorbimento intestinale (pancreatite, malattia infiammatoria cronica intestinale o sindrome dell'intestino corto) o da un difetto metabolico congenito (carenza enzimatica epatica). Tuttavia la forma più frequente nei soggetti pediatrici è la presenza di alti livelli di ossaluria senza documentazione di difetti metabolici o cause dietetiche, si definisce iperossaluria idiopatica mite.

*Ipicitraturia*: definita nell'adulto come l'escrezione di citrato nelle urine inferiore a 320 mg/die, valore da adattare nei bambini secondo peso e corporatura. L'importanza di questo dato biologico è stata definita da numerosi studi in soggetti in età pediatrica, infatti lo si riscontra nel 30-60% dei bambini con calcolosi

pediatrica. La spiegazione risiede nell'azione inibitrice del citrato urinario che lega il calcio inibendo la crescita e aggregazione di cristalli di ossalato o fosfato.

#### 1.2.2 Calcoli di acido urico

La formazione di calcoli di acido urico, prodotto finale del metabolismo delle purine, si riscontra nel 4-8% dei bambini affetti da calcolosi. La causa principale è l'iperuricosuria, definita come l'escrezione giornaliera di acido urico superiore a 10 mg/kg/die. A tale processo di formazione concorre anche il pH urinario: quando inferiore a 5,8 comporta minore solubilità e dissociazione dei cristalli di acido urico. Viceversa, l'alcalinizzazione delle urine comporta una riduzione del rischio di calcolosi urica spiegata dalla maggiore solubilità. Il mantenimento di un pH urinario entro 6-6.5 e l'alcalinizzazione delle urine sono quindi il cardine della terapia e prevenzione di questo tipo di calcoli.

L'iperuricosuria viene distinta in una forma idiopatica, dove i bambini presentano normali livelli sierici di acido urico, oppure secondaria. In questo caso si evidenziano elevati apporti di purine o proteine, sovrapproduzione di acido urico per difetti congeniti del metabolismo o malattie mieloproliferative.

#### 1.2.3 Calcoli di cistina

Tale forma di calcolosi si ritrova nel 2-6% dei casi e deriva dalla cistinuria, malattia autosomica recessiva e incompleta la quale comporta l'impossibilità di riassorbimento di cistina, ornitina, lisina e arginina da parte dei tubuli renali. Questi quattro amminoacidi basici hanno diversa solubilità nelle urine, in caso di eccessiva escrezione urinaria si formeranno calcoli di cistina dal momento che è amminoacido caratterizzato da minore solubilità. Tale parametro è pH-dipendente e si verifica a partire da un  $\text{pH} < 7$ .

#### 1.2.4 Calcolosi da infezione (struvite)

Tale patologia rappresenta quasi il 5% dei calcoli urinari pediatrici in generale e si riscontra in correlazione a un'infezione da parte di batteri capaci di esprimere l'enzima ureasi (Proteus, Klebsiella, Pseudomonas). La fisiopatologia dipende strettamente dall'azione di tale enzima che converte l'urea in ammoniaca e bicarbonato, così le urine vengono alcalinizzate e in questo ambiente alcalino si formano i triplo-fosfati che provocano ipersaturazione di fosfato, di ammonio



magnesio e carbonato di apatite, conducendo così alla formazione di calcoli. Il trattamento prevede un approccio sinergico per l'eliminazione dell'infezione e la rimozione dei calcoli, accanto all'investigazione di anomalie del tratto genito-urinario, importante fattore predisponente.

### 1.2.5 Calcolosi mista e di origine rara

Accanto alle forme più diffuse descritte precedentemente esistono anche situazioni cliniche a minore incidenza dove la composizione dei calcoli differisce: si tratta di calcolosi mista (Ossalato di calcio, acido urico e fosfato di calcio) e di origine rara (accumulo di xantina, ipoxantina, colesterolo, acidi grassi).







Composition	Frequency of Occurrence	KUB Radiographic Appearance	CT Appearance/Attenuation (HU)	Associated Etiologic Factors
 Calcium oxalate monohydrate and dihydrate (calcium oxalate dihydrate)	40%–60%	Radiopaque	Opacified/ 1700–2800	Underlying metabolic disorder (eg, idiopathic hypercalcaemia or hyperoxaluria)
 Hydroxyapatite (calcium phosphate)	20%–60%	Radiopaque	Opacified/ 1200–1600	Usually no metabolic abnormality
 Brushite	2%–4%	Radiopaque	Opacified/ 1700–2800	...
 Uric acid	5%–10%	Radiolucent	Opacified/ 200–450	Idiopathic hyperuricemia or hyperuricosuria
 Struvite	5%–15%	Radiopaque	Opacified/ 600–900	Renal infection
 Cystine	1%–2.5%	Mildly opaque	Opacified/ 600–1100	Renal tubular defect

Fig 1: composizione dei calcoli <sup>12</sup>

### 1.3 PATOGENESI

Nonostante la composizione chimica dei calcoli sia molto variabile il processo di litogenesi riconosce una comune progressione di eventi a cascata<sup>13</sup>, i cui meccanismi possono essere schematizzati nella sequenza:

- *Nucleazione*: si tratta del processo irreversibile per cui i Sali disciolti in una fase liquida passano allo stato solido, meccanismo che dipende dal grado di sovrasaturazione della soluzione. Si distinguono la nucleazione omogenea (che avviene spontaneamente in urine sovrasature) ed eterogenea (quando si verifica a

minor grado di saturazione sulla superficie di elementi definiti agenti di nucleazione quali cellule epiteliali, globuli rossi, altri cristalli o proteine presenti nelle urine)<sup>14</sup>.

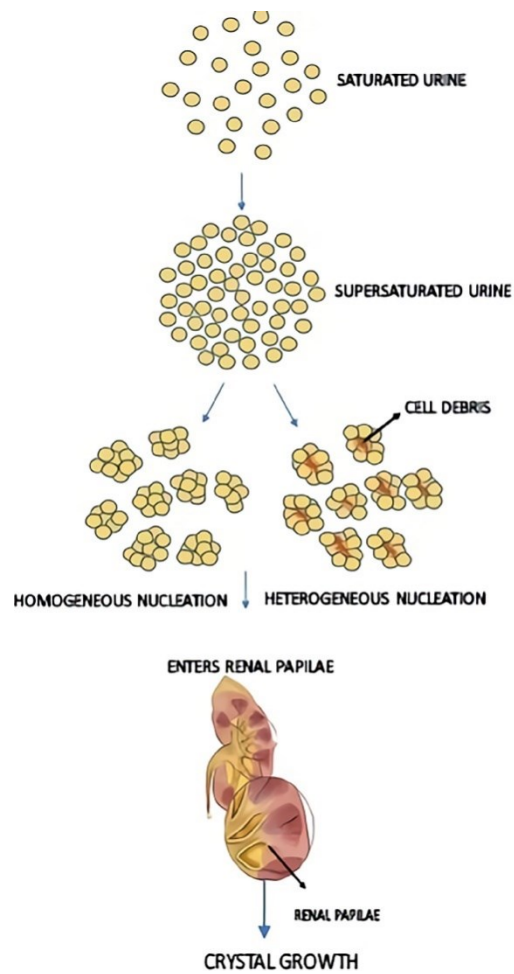
- *Ritenzione del nucleo iniziale;*

- *Crescita dei cristalli:* fase durante la quale vengono aggiunte nuove componenti al nucleo del cristallo formatosi, affinché ciò avvenga si richiede che il nucleo abbia raggiunto una dimensione critica e sia mantenuta la sovrasaturazione della soluzione;

- *Aggregazione dei cristalli:* processo per cui i cristalli presenti in una soluzione si uniscono tra loro per formare particelle di maggiori dimensioni. Diversi studi identificano questa fase come cruciale nella malattia: infatti il processo di crescita avviene così lentamente che da solo non può spiegare il raggiungimento di dimensioni considerevoli e ostruttive dei tubuli <sup>15</sup>.

Nel dare avvio al processo di nucleazione è fondamentale la presenza di sovrasaturazione delle urine, parametro che diviene driving force della cristallizzazione. Quando in una soluzione, quale l'urina, viene aggiunto un soluto, quali gli ioni filtrati, questo si dissolve fino al raggiungimento di una determinata concentrazione, oltre la quale non è possibile ulteriore dissoluzione. Si definisce quindi la saturazione della soluzione con il sale: a condizione di mantenere invariati pH e temperatura, l'aggiunta di altro sale provocherà la cristallizzazione di questo. Il prodotto di solubilità o  $K_{sp}$  indica esattamente la concentrazione alla quale si raggiunge la saturazione della soluzione e ha inizio la cristallizzazione. Il risultato finale di tale condizione sarà la litiasi, qualora gli inibitori della cristallizzazione non siano efficaci o presenti. Per questo motivo pazienti che hanno storia di calcolosi tendono a caratterizzarsi per l'escrezione di urina con maggiore sovrasaturazione, rispetto a pazienti negativi per calcolosi<sup>15</sup>.

Nella litogenesi si assiste quindi alla perdita di equilibrio tra i fattori che promuovono da una parte la solubilità dell'urina, dall'altra la precipitazione di ioni e formazione di nuclei e cristalli.



*Fig 2: step successivi nella formazione litiasica<sup>13</sup>*

I calcoli vengono identificati per la loro fase solida e il tipo di calcolo è una fedele rappresentazione del tipo di sovrassaturazione delle urine al momento della loro formazione. Per tale motivo l'interesse medico è sempre più spesso volto al riconoscimento della patofisiologia di specifiche condizioni di sovrassaturazione e ai moderni trattamenti medici per la prevenzione di tali alterazioni urinarie<sup>16</sup>.

Attualmente rimangono sconosciuti diversi aspetti della patogenesi litiasica e sono state proposte diverse teorie, tra queste si ricordi l'ipotesi della placca di Randall o placca interstiziale. Si tratta di calcificazioni interstiziali di carbonato di calcio situate all'apice della papilla renale che fungono da nidus iniziale e di successivo accrescimento. Infatti la presenza di queste deposizioni causa il danneggiamento del sovrastante strato di cellule epiteliali e la seguente disepitelializzazione consente il contatto tra la placca formatasi e l'ultrafiltrato sovrassaturo: la placca stessa diventa stabile sostegno per la deposizione di cristalli secondo il processo di nucleazione eterogenea e pertanto l'accrescimento del calcolo<sup>17</sup>. Tale teoria è dimostrata nei casi calcolosi idiopatici di ossalato di Calcio<sup>16</sup>.

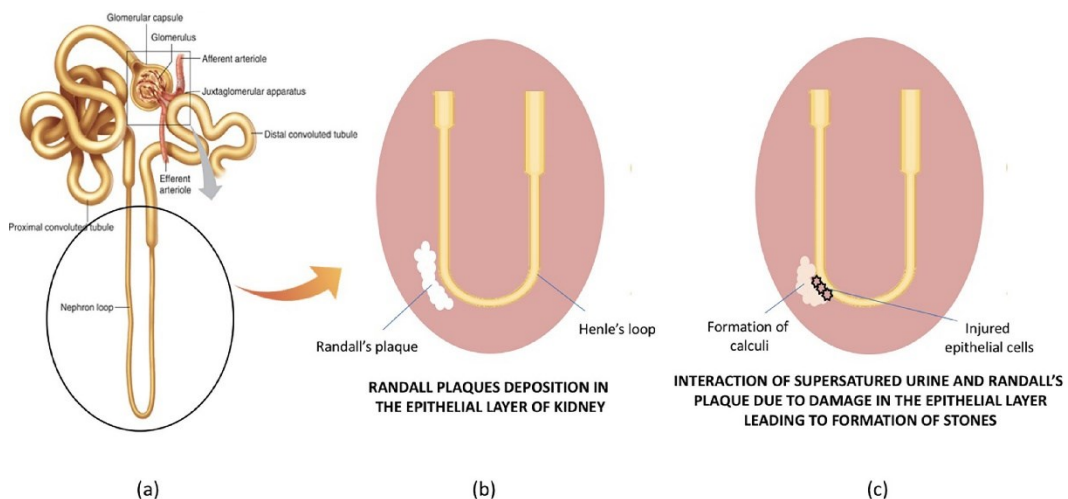


Fig 3: formazione della placca di Randall e danneggiamento del tessuto nel processo di urolitiasi<sup>13</sup>

#### 1.4 FATTORI PREDISPONENTI

Sono numerosi i fattori predisponenti che determinano l'aumentato rischio, la comparsa e la recidiva di calcolosi nei soggetti adulti e pediatrici. L'impegno clinico consiste quindi nell'indagare con anamnesi, esame obiettivo e indagini strumentali la sussistenza di questi elementi, tra questi:

- *Dismetabolismi*: le alterazioni delle normali funzioni enzimatiche metaboliche sono riscontrate nei bambini affetti da calcoli, come dimostrato da recenti studi. In particolare sono coinvolte le vie del retinolo, della biosintesi di ormoni steroidei e del metabolismo delle porfirine. Recentemente si è verificato uno switch tale per cui i Disordini metabolici

possono essere riscontrati nella maggior parte dei bambini con litiasi, a differenza di anni fa dove la causa principale erano le infezioni<sup>18</sup>;

- *Infezioni*: in particolare infezioni urinarie da batteri che esprimono ureasi, solitamente della specie Proteus, ma anche Pseudomonas sp, Klebsiella sp, Staphylococcus saprophyticus, Ureaplasma urealyticum<sup>2</sup>;
- *Familiarità*: nell'inquadramento diagnostico occorre fare attenzione alla raccolta dell'anamnesi familiare, la quale fornisce dati significativi afferenti a diverse aree di interesse come abitudini alimentari, fattori ambientali o predisposizione genetica;
- *Stile di vita*: tali fattori predisponenti possono essere indipendenti o correlati ad altri, in particolare obesità con BMI > 25, sedentarietà, ridotta assunzione di calcio (causa di iperossaluria) minor consumo di frutta, ridotta assunzione di acqua e aumentata traspirazione cutanea<sup>2</sup>;
- *Patologie concomitanti*: di origine urologica e non, sono elementi importanti da individuare e sorvegliare. Tra le più importanti si ricordino condizioni di alterata morfologia del distretto, quali stenosi ureterali e del giunto pieloureterale, ureterocele, duplicità ureterale, cisti renale. La frequenza riportata di anomalie genito-urinarie nei bambini con urolitiasi è compresa tra il 19,1% e il 29,8%<sup>19</sup>. Le patologie non urologiche predisponenti sono frequentemente le malattie infiammatorie intestinali (Crohn e rettocolite) e l'iperparatiroidismo<sup>2</sup>;
- *Farmaci*: determinate terapie farmacologiche possono esporre ad aumentato rischio di litiasi con diverso meccanismo. Si individuano infatti farmaci a bassa solubilità che cristallizzano nelle urine (sulfamidici, cefalosporine, allopurinolo, metotrexato, inibitori delle proteasi, analgesici) e farmaci ad effetto metabolico (supplementi di calcio/vit D, corticosteroidi, uricosurici, bicarbonati e carbonati, furosemide, alcalinizzanti)<sup>2</sup>. Nonostante sia poco comune occorre sempre considerare di fare un'attenta valutazione delle comorbidità e delle terapie farmacologiche concomitanti, soprattutto se di lunga durata, anche nei bambini affetti da calcolosi<sup>20</sup>;

- *Fattori ambientali:* climi caldi ed estate prolungate possono rappresentare un fattore di rischio dovuto alla concentrazione delle urine<sup>21</sup>.

Indipendentemente da tali fattori e meccanismi esistono altre condizioni patofisiologiche comuni che possono inibire la litogenesi: si tratta della presenza nelle urine di molecole organiche e inorganiche le quali legano i cristalli e aumentano il livello di saturazione necessario a dare inizio alla nucleazione e inibiscono la crescita e aggregazione dei cristalli. Tra queste si ritrovano anioni peptidici, quali il frammento urinario della Protrombina, la proteina di Tamm-Horsfall, l'Albumina o l'uropontina che interagiscono con gli ioni Calcio e hanno azione inibitoria sulla litogenesi. Si ricordi poi il Citrato, potente inibitore grazie alla sua capacità chimica di legare ioni Calcio e aumentare la loro solubilità nelle urine e di legarsi alla superficie dei cristalli inibendo l'ulteriore crescita e aggregazione. Da tali osservazioni si deduce come la correzione dell'ipocitraturia sia un importante target terapeutico per questi pazienti<sup>14</sup>.

### 1.5 LOCALIZZAZIONE NEL TRATTO URINARIO

I calcoli si distribuiscono lungo la via escrettrice, con possibile localizzazione a livello:

-*Intrarenale:* calice superiore, medio, inferiore, pelvi;

-*Ureterale:* terzo prossimale, medio, distale;

-*Vescicale.*

A tal proposito si ricordi che l'anatomia del distretto considerato prevede la presenza di fisiologici punti di restringimento, spesso sede di impatto dei calcoli nella loro discesa attraverso il sistema di drenaggio urinario e di incuneamento nonostante le spinte esercitate dalla contrazione ureterale nel tentativo di espulsione spontanea. Tali sedi sono il giunto pielo-ureterale (punto di passaggio tra la pelvi e l'uretere), il punto di incrocio tra uretere e vasi iliaci e la giunzione ureterovescicale (dove l'uretere entra in vescica).

In sede renale inoltre è tipico il riscontro di calcoli ‘a stampo’ o ‘coralliformi’: queste neoformazioni possono raggiungere grandi dimensioni coinvolgendo pelvi e almeno un gruppo caliceale. Il loro nome deriva dalla morfologia assunta durante la loro formazione, che ricalca ‘a stampo’ la morfologia delle cavità ramificate.

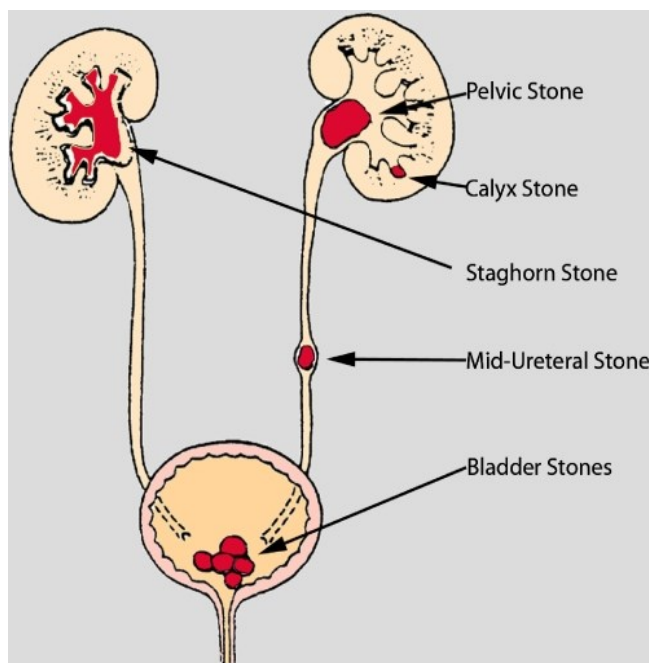


Fig 4: possibili localizzazioni dei calcoli<sup>16</sup>

## 1.6 PRESENTAZIONE CLINICA

Il primo approccio alla diagnosi di calcolosi si basa sulla raccolta dei data anamnestici e l'esame obiettivo del paziente. Nella popolazione pediatrica lo spettro di manifestazioni è più ampio e meno specifico, determinando perciò una maggiore difficoltà nell'individuazione tempestiva e mirata della patologia sottostante. Tra le peculiarità si ricordi che negli adulti il sintomo cardine è la colica renale, ovvero un dolore molto intenso e improvviso localizzabile alla parte bassa dell'addome, a livello pelvico e irradiato alla schiena, causato dalla contrazione violenta della muscolatura dell'uretere nel tentativo di espellere il calcolo incuneato. Diversamente questa è riportata solo nel 7% dei soggetti in età pediatrica presentanti litiasi<sup>1</sup>.

Si è riscontrato inoltre che la presentazione clinica tende ad essere età-dipendente. Studi dimostrano che nei bambini fino ai 12 mesi sono più comuni i sintomi

aspecifici quali irritabilità e irrequietezza con pianto inconsolabile (40% dei casi esaminati), si tratta possibilmente del riflesso clinico del dolore colico negli infanti<sup>21</sup>.

Con l'avanzare degli anni si riscontrano più frequentemente dolore addominale o al fianco di difficile localizzazione<sup>22</sup> e microematuria<sup>23</sup>, talvolta unico segno presente. In molti altri casi l'unico reperto che avvia le indagini è l'infezione urinaria<sup>1</sup>. Si stima comunque che il motivo di ammissione ospedaliera più frequente sia il riscontro incidentale di calcoli intrarenali o intravescicali all'esecuzione di esami di controllo previsti per altre motivazioni, diverse dalla patologia litiasica<sup>22</sup>. Si stima che tra il 15-25% dei bambini con calcolosi infatti sia asintomatico<sup>24</sup>.

## 1.7 ESAMI STRUMENTALI

Diverse indagini imaging sono disponibili per lo studio della malattia litiasica, la scelta della modalità corretta implica la considerazione di diversi fattori quali il setting clinico, il costo, la tolleranza alle radiazioni ionizzanti e le caratteristiche del paziente. Attualmente quindi le tecniche utilizzate e raccomandate dall'American College of Radiology, l'American Urological Association e l'European Association of Urology sono l'Ecografia, la Radiografia, la Tomografia Computerizzata e la Pielografia, sebbene sussistano lievi differenze rispetto a quale debba essere l'iniziale modalità di imaging in pazienti con sospetta malattia litiasica ostruttiva.

Si ricordi poi che oltre alla possibilità di fare diagnosi l'imaging è anche il primo step nel management della malattia: infatti determinare dimensioni e localizzazione dei calcoli consente di stratificare il rischio di espulsione spontanea senza intervento chirurgico. Sebbene si tratti di un processo multifattoriale è noto che la probabilità di passaggio diminuisce all'aumentare delle dimensioni del calcolo e aumenta per posizioni distali nell'uretere<sup>25</sup>

### 1.7.1 Ecografia addome completo

Le indagini di imaging prevedono diverse possibilità, generalmente viene utilizzata l'ecografia renale come primo approccio, permettendo di individuare calcoli nel rene con elevata efficacia.



Si tratta di un'indagine vantaggiosa poiché rapida, poco costosa, sicura, non irradiante e non invasiva. I limiti derivano dal fatto che è una tecnica operatore-dipendente, meno efficace di altre in caso di calcoli di minori dimensioni e con visibilità limitata in pazienti obesi o con bolle di gas intestinali. I calcoli all'ecografia emettono segnali intensi (iperecogenicità) con coni d'ombra posteriori.

È stata confrontata la precisione dell'ecografia in confronto alla Tc nella diagnosi di urolitiasi pediatrica, con interesse nel determinare se i riscontri all'imaging delle due metodiche avessero un impatto diverso nel management clinico. Da ciò emerge che l'ecografia ha una sensibilità del 76% e specificità del 100%, motivo per cui in un numero ristretto di casi non è stata sufficiente a individuare la presenza di un calcolo o il coinvolgimento bilaterale. La dimensione media dei calcoli non individuati era di 2,3 mm<sup>26</sup>. Anche la localizzazione del calcolo può definire la maggiore o minore probabilità di individuarlo all'analisi ecografica: le sedi renali e vescicali sono più efficacemente indagate, mentre neoformazioni dell'uretere sono caratterizzate da un minor detection rate<sup>27</sup>.

Tuttavia questa discrepanza non comporta un impatto clinico, nella maggior parte dei casi infatti il management clinico non subiva alcuna modifica significativa a seconda dell'imaging utilizzato<sup>26</sup>. Si deduce quindi che nonostante la maggiore sensibilità della Tc nei pazienti pediatrici l'esposizione a dosi cumulative di radiazioni rappresenta un importante fattore, definendo così la raccomandazione di eseguire inizialmente l'ecografia, accompagnata o meno dalla radiografia<sup>28</sup>.

#### 1.7.2 Rx diretta

In caso di calcoli radiopachi l'identificazione può avvenire con un semplice Rx addome diretto. Le due tecniche possono essere associate consentendo così il riconoscimento della malattia litiasica in oltre il 90% dei casi, percentuale superiore ai risultati delle due metodiche singolarmente<sup>29</sup>. Tuttavia si tratta di una tecnica il cui utilizzo è in graduale diminuzione.



*Fig 5: Rx addome a vuoto per calcolosi della pelvi renale di sinistra<sup>2</sup>*

### 1.7.3 Tc senza mdc

La TAC spirale senza mezzo di contrasto il test più sensibile e specifico (rispettivamente 97% e 96%) per l'individuazione dei calcoli, soprattutto a localizzazione ureterale. Con tale metodica si riconoscono direttamente tutti i tipi di calcoli, i segni indiretti (quali idronefrosi, ostruzione ureterale, edema della giunzione uretero-vescicale) e si consente di fare diagnosi differenziale<sup>29</sup>.

Questa tecnica si avvale di radiazioni e il segnale generato dipende dalla quantità assorbita dai diversi tessuti corporei, definendo quindi la loro densità e composizione. La sorgente e il detector controlaterale vengono fatti ruotare attorno al paziente ottenendo così molteplici dati che sono poi processati per ottenere le immagini visualizzate su diversi piani. I calcoli hanno una composizione chimica considerevolmente diversa da quella dei tessuti circostanti, quali parenchima renale, pareti dell'uretere o della vescica, motivo per cui assorbono maggiori quantità di radiazioni e sono facilmente individuabili senza uso di mezzo di contrasto<sup>25</sup>.

Le informazioni fornite dalla tomografia eseguita anche senza mezzo di contrasto dipendono quindi in parte dalla composizione chimica delle neoformazioni: infatti non sfuggono all'indagine i calcoli radiotrasparenti e d'altra parte il segnale varia in unità Hounsfield secondo la diversa natura chimica<sup>2</sup>.

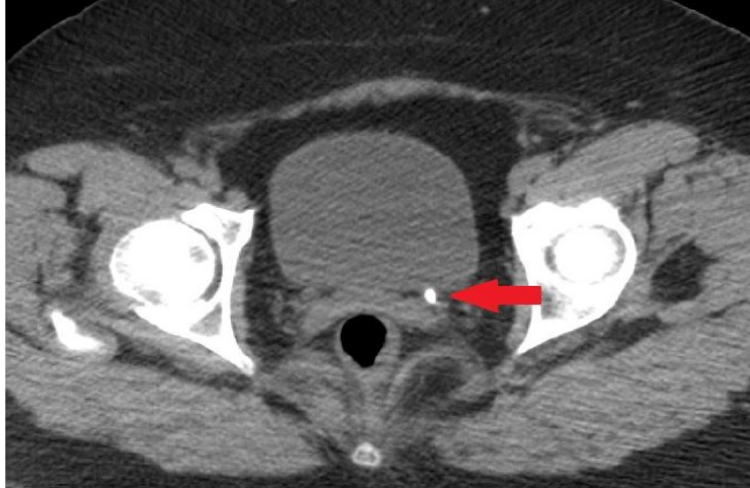
<p>1) HU e composizione del calcolo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• HU <math>\leq</math> 500 e pH urine <math>\leq</math> 5.5: calcolosi uratica, valore predittivo positivo 90%</li><li>• HU 879 +/-230: calcolosi di ossalato di calcio</li><li>• HU 550 +/- 74: calcolosi cistinica</li></ul> <p>(overlap fra calcolosi uratica e cistinica)</p> <p>2) HU e radioopacità:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• HU &gt; 800: calcoli visibili alla radiografia diretta dell'addome</li><li>• HU &lt; 200: calcoli sicuramente non visibili alla radiografia dell'addome</li></ul>
---

*Tab 1: Unità Hounsfield e composizione chimica*

Nonostante la sua accuratezza, sicurezza e velocità si tratta di uno strumento dalle proprietà irradianti, che quindi sarà riservato ai casi di ecografia e Rx addome inconclusivi<sup>30</sup> e per la quale stati sviluppati protocolli a basso irradimento<sup>29</sup>. Infatti nei centri dove è disponibile l'esecuzione di Tc con dosi di radiazioni aggiustate secondo peso e taglia del paziente, quest'indagine si colloca al primo posto nelle fasi di studio imaging in caso di sospetta calcolosi<sup>28</sup>.

Una Tc standard espone il paziente a una dose effettiva di circa 10mSv<sup>31</sup> (sono state documentati esiti maligni per dosi superiori a 100 mSv) e queste sono additive nel corso della vita: si evince l'importanza da tale considerazione nei pazienti con malattia litiasica che tendenzialmente sono giovani e possono avere episodi multipli<sup>25</sup>.

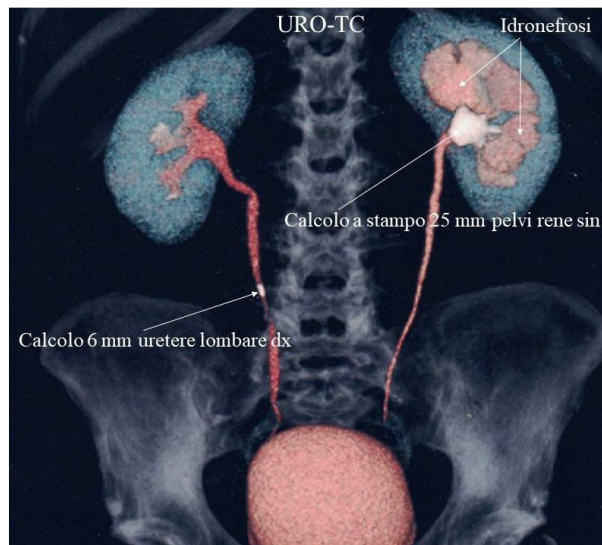
D'altra parte la capacità di questa tecnica d'indagine di localizzare i calcoli con alta risoluzione spaziale fornisce dettagli anatomici utili ai fini della pianificazione chirurgica<sup>28</sup>.



*Fig 6: TC addome di calcolo epimeatale sinistro<sup>2</sup>*

#### 1.7.4 Uro-Tc

Esame che si avvale della metodica TAC e del mezzo di contrasto iodato, consente la visualizzazione dell'addome e delle vie urinarie qui presenti. Questa tecnica è suggerita per calcoli di grosse dimensioni o per anomalie dell'anatomia delle vie urinarie, sospetta o accertata, al fine di pianificare l'iter chirurgico.



*Fig 7: immagine di Uro-Tc*

### 1.7.5 Esami di laboratorio

Si prosegue poi con le indagini strumentali di primo livello: esami ematici (creatinina, urea, glucosio, acido urico, assetto lipidico, calcio, fosforo, Na,K,Cl) e urinari (esame urine completo e urinocoltura di germi comuni), analisi della composizione del calcolo espulso quando possibile (vi è evidenza di espulsione spontanea di calcoli fino a 3 mm<sup>1</sup>) e imaging<sup>29</sup>.

Considerata poi l'elevato tasso di recidiva e l'incidenza dei fattori predisponenti si raccomanda l'esecuzione di un'attenta valutazione metabolica nei soggetti che hanno già presentato un episodio di calcolosi. Tale valutazione è indirizzata al riconoscimento di anomalie metaboliche clinicamente significative attraverso una valutazione urinaria sulle 24 ore di rapporto calcio/creatinina, clearance della creatinina, dosaggio di diversi elettroliti e metaboliti (calcio, fosforo, magnesio, ossalato, acido urico, citrati, cistina, proteine) e una valutazione ematica (elettroliti, acido urico, creatinina, albumina, ormone paratiroideo, bicarbonato)<sup>30</sup>.

## 1.8 GESTIONE DELL'EVENTO ACUTO

Il trattamento dell'urolitiasi si basa su molteplici parametri quali dimensioni, numero, sede e costituzione dei calcoli ed è quindi individualizzato per ogni paziente. Inoltre occorre anche definire l'anatomia delle strutture caliceali, ureterali e vescicali attraverso imaging approfondito per poter predisporre il management clinico più efficace. Da ciò deriva l'estrema complessità e variabilità nelle scelte terapeutiche possibili definendo da una parte l'impossibilità di descrivere un protocollo univoco e dall'altra la necessità di misure tempestive da offrire per la gestione sul breve periodo di episodi acuti e sintomatici.

### 1.8.1 Colica Renale

Questa manifestazione viene gestita attraverso adeguata terapia analgesica orale, che comprende farmaci anti-infiammatori non steroidei o, più frequentemente, paracetamolo<sup>32</sup>. Si ricordi però che la sintomatologia algica della colica renale è

relativamente poco frequente nei pazienti pediatrici, pertanto il management del dolore acuto assume maggiore importanza nel paziente adulto.

#### 1.8.2 Ostruzione Renale: gestione di sepsi e/o anuria

Una via urinaria ostruita con i segni di infezione e/o anuria rappresenta un'emergenza urologica: occorre predisporre una decompressione urgente per prevenire ulteriori complicazioni e posticipare gli interventi di rimozione dei calcoli, non effettuabili in una via urinaria infetta e ostruita. Attualmente sono disponibili due opzioni decompressive, entrambe valide nel prevenire e trattare l'idronefrosi infetta secondaria a ostruzione renale da calcolo: posizionamento di stent ureterale e posizionamento percutaneo di nefrostomia<sup>32</sup>. In seguito alla predisposizione di una di queste procedure occorre prelevare campioni ematici e di urine per effettuare gli esami colturali e l'antibiogramma atti alla definizione della terapia antibiotica corretta. Solo al termine di un ciclo completo di terapia antimicrobica e alla risoluzione dell'infezione si può programmare la bonifica definitiva.

### 1.9 TRATTAMENTO MEDICO

La terapia medica ha l'obiettivo di prevenire l'accrescimento e la recidiva dei calcoli basandosi su norme generali adatte a ogni tipo di calcolosi e su interventi specifici nel caso di calcolosi secondaria, per il trattamento della patologia di base.

#### 1.9.1 Norme generali

-terapia idroponica: si consiglia un'adeguata assunzione di liquidi uniformemente distribuita durante la giornata, tale da indurre un corretto volume di diuresi nelle 24 ore (generalmente superiore ai 2 litri)<sup>29</sup>.

-prescrizioni dietetiche: si consiglia di associare alla corretta idratazione anche una riduzione dell'apporto di proteine animali, sale e zuccheri semplici, favorendo una dieta di tipo "mediterraneo" e mantenendo l'introduzione di calcio con i latticini<sup>29</sup>.

### 1.9.2 Norme specifiche

Ad oggi non esistono terapie mediche che possano determinare la guarigione dalla malattia litiasica. I trattamenti esistenti sono volti al ripristino della fisiologica composizione biochimica e fisica delle urine, risultato talvolta difficile da raggiungere con le sole prescrizioni generali di idratazione e dieta corretta, per scarsa efficacia e scarsa aderenza alle raccomandazioni da parte dei pazienti pediatrici<sup>24</sup>.

-In caso di ipercalciuria: si consideri questo dato biologico e le relative possibilità farmaco terapeutiche in quanto rappresenta la situazione clinica più frequentemente riscontrata. I trattamenti a disposizione, per i quali esistono evidenze scientifiche di beneficio, comprendono Kcitrato in prima battuta: l'assunzione long-term ha dimostrato nella popolazione pediatrica un cambiamento sostanziale della prognosi con diminuzione del rate di ricorrenza e del rate di crescita di frammenti litiasici residuali dopo litotrissia. Da alcuni studi emerge inoltre il potenziale effetto benefico dell'associazione di Kcitrato e diuretici tiazidici per la correzione della densitometria ossea in bambini con ipercalciuria<sup>33</sup>.

### 1.10 TRATTAMENTO CHIRURGICO

Nel paziente pediatrico, come nell'adulto, sono disponibili diverse strategie chirurgiche, ciascuna delle quali ha specifiche indicazioni in termini di numero, dimensioni, posizione, composizione dei calcoli e anatomia del tratto urinario<sup>30</sup>. Le tecniche chirurgiche disponibili comprendono la litotrissia a onde d'urto (ESWL), la nefrolitotomia percutanea (PCNL), l'ureteroscopia/chirurgia intrarenale retrograda (URS/RIRS) e la chirurgia open.

Si ricordino alcune peculiarità del paziente pediatrico rispetto all'adulto per quanto concerne l'approccio chirurgico:

- qualsiasi procedura dovrà essere effettuata in anestesia generale,
- la calcolosi è recidivante nella quasi totalità dei casi, richiedendo quindi molteplici interventi chirurgici nel corso della vita del paziente.

Di seguito verranno riportate le indicazioni e implicazioni delle tecniche secondo quanto descritto nelle linee guida ESPU 2023<sup>32</sup>.

Stone size and localisation*	Primary treatment option	Alternative treatment options	Comment
Infant microlithiasis (<3mm, any location)	Observation	Intervention and/or medical treatment	Individualised decision according to size progression, symptoms and metabolic factors.
Staghorn stones	PCNL	Open/SWL	Multiple sessions and accesses with PCNL may be needed. Combination with SWL may be useful.
Pelvis < 10 mm	SWL	RIRS/PCNL	
Pelvis 10-20 mm	SWL/PCNL/RIRS		Multiple sessions with SWL may be needed. PCNL and RIRS have a similar recommendation grade.
Pelvis > 20 mm	PCNL	SWL/RIRS	Multiple sessions with SWL may be needed.
Lower pole calyx < 10mm	Observation or SWL	PCNL/RIRS	Stone clearance after SWL is lower than other locations.
Lower pole calyx > 10mm	PCNL	RIRS/SWL	Anatomical variations are important for complete clearance after SWL.
Upper ureteric stones	SWL	URS	Flexible scopes may be needed in case of retropulsion.
Lower ureteric stones	URS	SWL	
Bladder stones	Endoscopic (transurethral or percutaneous)	SWL/Open	Open is easier and with less operative time with large stones.

\* Cystine and uric acid stones excluded.

PCNL = percutaneous nephrolithotomy; SWL = shockwave lithotripsy; RIRS = retrograde intrarenal surgery;

Tab 2: raccomandazioni per il management della calcolosi pediatrica da Linee Guida ESPU

### 1.10.1 Litotrixxia Extracorporea

La litotrixxia ad onde d'urto ESWL è il trattamento di prima linea per la maggior parte dei calcoli nei pazienti pediatrici. Questa tecnica non invasiva utilizza un litotritore che dall'esterno genera alte pressioni acustiche, normalmente in forma impulsiva come onde d'urto e le applica ai calcoli individuati con l'indagine ecografica nella fase di puntamento. Si effettua così la frantumazione durante la fase di accoppiamento tra la sorgente delle onde e il corpo del paziente: la sonda, che può avere dimensioni e forme diverse, viene appoggiata al fianco o all'addome del paziente con l'interposizione di acqua o gel per una migliore trasmissione delle onde. Durante la procedura si possono udire impulsi uditivi di tono e intensità variabili secondo la i parametri impostati, dettati da composizione, dimensione e sede del calcolo. Il numero medio di onde d'urto per ogni trattamento è 1800-2000 e la potenza media varia tra 14 e 21 kV. Per i bambini piccoli poi si richiedono anestesia generale con breve ricovero e immobilizzazione durante la procedura.



Nonostante lo sviluppo di strumenti miniaturizzati per le procedure endoscopiche sembri ridurre la popolarità di questa tecnica, si ricordi che la litotrissia ha il vantaggio di essere esente dai rischi e complicazioni correlati alle procedure endoscopiche. D'altra parte può essere gravata da altre complicazioni, solitamente autolimitanti e transienti quali: colica renale, idronefrosi, ecchimosi del derma, infezione delle vie urinarie. A tale riguardo è opportuno eseguire l'urinocoltura nel pre-operatorio ed eventualmente terapia antibiotica.

Il successo del trattamento è significativamente influenzato da diversi fattori:

- la localizzazione del calcolo: maggiore efficacia riscontrata per localizzazioni pelviche renali e nel primo tratto dell'uretere, invece calcoli nell'uretere distale hanno minor rate di successo;

- dimensioni e morfologia: minori probabilità di successo si riscontrano nei calcoli con diametro >10mm, impattanti. Indipendentemente dalla sede, all'aumentare delle dimensioni diminuisce il tasso di SFR e aumenta la percentuale di pazienti in cui un trattamento successivo si rendeva necessario;

- composizione: calcoli formati da ossalato di calcio e cistina registrano minor risposta al trattamento. La descrizione in Unità di Hounsfield può essere un valido fattore predittivo (se alla TC senza mezzo di contrasto  $HU < 700$  indica calcolosi non calcica, se  $HU > 1000$  indica calcolosi calcica);

- altri fattori: sfavorevoli quali pazienti con anomalie anatomiche o storia di precedenti interventi in chirurgia open, favorevoli quali sesso maschile e singolo calcolo.

Studi sull'ESWL nei bambini indicano un Stone Free Rate del 70-90%, necessità di re-trattamento nel 4-50% dei casi e necessità di procedure aggiuntive nel 4-13%.

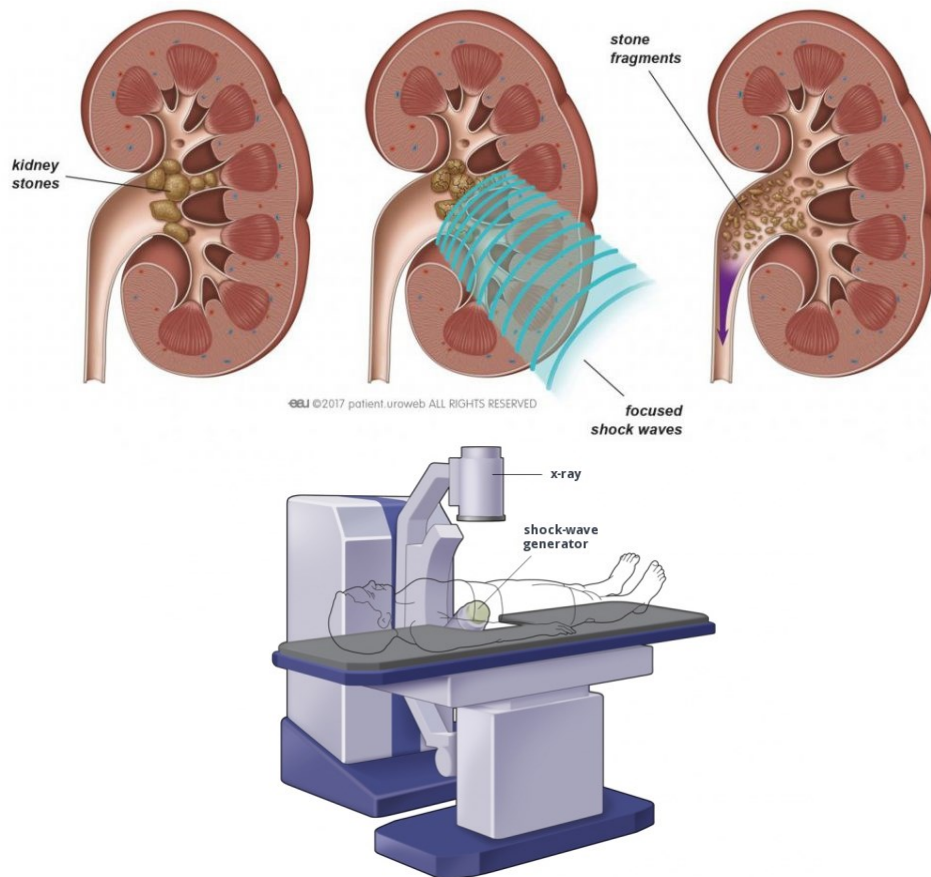


Fig. 7: strumenti e meccanismo della tecnica ad onde d'urto (ESWL)

È stato confermato che non sussistono effetti avversi sul lungo termine a carico dei reni, anche le implicazioni dell'anestesia non suscitano controindicazioni.

#### 1.10.2 Ureterorenoscopia Retrograda

Tecnica mininvasiva che consiste nell'utilizzo di uno strumento all'estremità del quale è posta una telecamera, l'ureteroscopio, che viene inserito nell'uretra, per poi proseguire in vescica e uretere. Una volta visualizzato il calcolo vengono inseriti appositi strumenti per rimuoverlo quali pinza e cestello o per frantumarlo con la litotrixxia intracorporea, passaggio riservato ai soli calcoli che non possono essere rimossi direttamente.

Questo trattamento si configura come prima scelta nei calcoli a localizzazione ureterale media e distale, utilizzando uno strumento semirigido. Oltre alla sede si

considerino anche dimensioni, età e comorbidità del paziente nella decisione della scelta terapeutica da adottare.

È fortemente raccomandato l'utilizzo di un filo guida e l'esecuzione su visione diretta, solo per casi selezionati poi si procede alla dilatazione dell'uretere con mezzo acqua. Si tratta infatti di una procedura preliminare all'atto chirurgico che è riservata ai pazienti che presentano ureteri di calibro ristretto con conseguenti difficoltà all'introduzione degli strumenti. Si procede quindi con una dilatazione attiva con palloncino o passiva con pre-stenting. Lo stenting pre-operatorio quindi non è solitamente necessario, tuttavia come per gli adulti può facilitare l'esecuzione, migliorare la SFR e ridurre le complicanze, richiedendo però l'anestesia per il posizionamento e la rimozione.

L'utilizzo di tecniche endoscopiche nel paziente pediatrico è stato reso possibile dallo sviluppo e dalla disponibilità crescente di strumenti di minori dimensioni, lasciando inalterata invece la tecnica. Altri progressi in questo campo comprendono la massimizzazione della deflessione dello strumento, il miglioramento della qualità dell'immagine e l'introduzione degli strumenti monouso.

Giovane età, calcoli voluminosi, di cistina e assenza di stent ureterale rappresentano fattori predittivi il fallimento del trattamento endoscopico nei bambini. La necessità di procedure aggiuntive deriva dalla dimensione del calcolo. Da analisi comparative emerge come nel caso di calcoli >20mm la monoterapia RIRS abbia minor SFR rispetto al trattamento percutaneo, con il vantaggio però di una minore esposizione alle radiazioni, meno complicanze e ricovero più breve. D'altra parte per calcoli compresi tra 10-20 mm il tasso di successo era simile con i vantaggi annessi.

Da analisi multivariata emerge come il tempo impiegato per l'atto chirurgico è l'unico parametro significativo nel determinare il tasso di complicanze della procedura, da analisi univariate emerge anche l'impatto negativo di altri fattori quali età, esperienza dell'operatore, stenting e dilatazione ureterale.

Recenti studi sulla RIRS nei pazienti pediatriche hanno riportato una SFR del 76-100%, tassi di re-trattamento del 0-19% e tassi di complicanze del 1,9-23%.

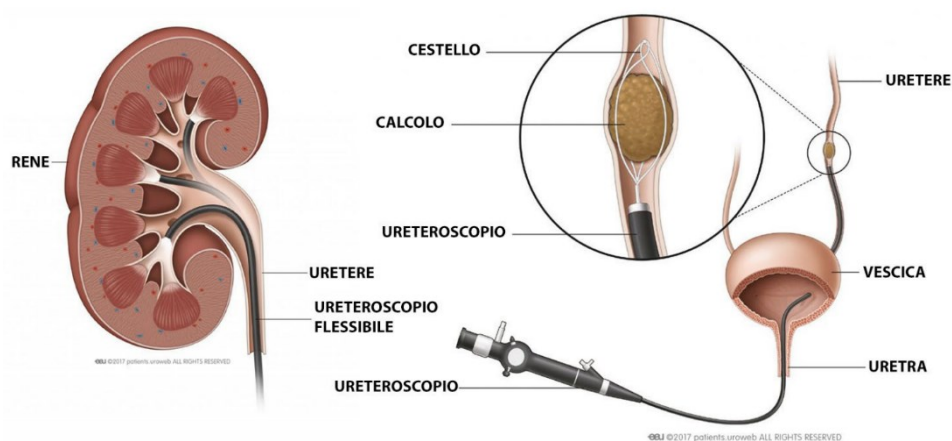


Fig. 8: strumenti e meccanismo della tecnica endoscopica retrograda (RIRS, URS)

### 1.10.3 PCNL

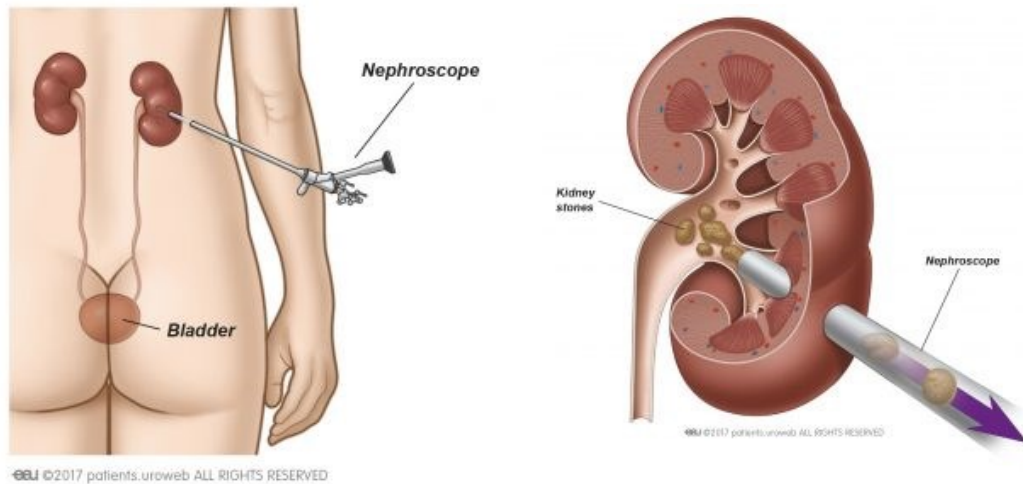
Questa tecnica chirurgica mini-invasiva prevede l'utilizzo di un nefroscopio che per via percutanea raggiunge la pelvi renale. In fase preparatoria si inserisce l'ago cavo in pelvi sotto guida fluoroscopica o immagini ecografiche, successivamente si dilata il passaggio per ospitare il nefroscopio. Si esegue poi la frantumazione del calcolo con sonde ad ultrasuoni o energia balistica, laser o elettroidraulica, poi asportazione con pinze.

Le indicazioni al trattamento percutaneo comprendono la presenza di calcoli renali con dimensioni  $>2\text{cm}$  o presenza di calcoli multipli resistenti ai trattamenti endoscopici e di litotrissia.

Lo sviluppo di strumenti miniaturizzati ha consentito di eseguire questa procedura anche nei pazienti pediatrici, in monoterapia o come procedura aggiuntiva. I vantaggi della mini-PCNL comprendono una minore incisione, dilatazione in singolo step, buon accesso di lavoro per gli strumenti, ridotti tempi di ospedalizzazione e dolore nel post-operatorio. Gli strumenti vengono standardizzati e indicati con l'unità French: convenzionali  $>24\text{ F}$ , mini  $15\text{-}24\text{ F}$ , ultramini  $11\text{-}15\text{ F}$  e micro  $<11\text{ F}$ .

Lo SFR per il trattamento percutaneo si attesta intorno al 71-94% dopo una singola seduta, con un tasso di complicanze del 20%. Nel 5% dei casi inoltre è stato osservato un danno focale, una delle preoccupazioni riguardanti tale tecnica

infatti è l'impatto sul parenchima renale in accrescimento. Tra le complicanze si ricordino il sanguinamento, la febbre post-operatoria e gli urinomi.



*Fig. 9: strumenti e meccanismo della tecnica percutanea (PCNL)*

#### 1.10.4 Chirurgia open/Robotica

La chirurgia a cielo aperto è riservata a casi selezionati dove, a causa di calcolosi a stampo, patologie vescicali pregresse o malformazioni urologiche che richiedono contestuale correzione, si rende inevitabile. Talvolta i pazienti con malformazioni di natura ortopedica sono candidati a una chirurgia open dal momento che potrebbero presentare ostacoli e limiti al corretto inserimento degli strumenti endoscopici. Possibili candidati a questa tecnica sono anche i pazienti che hanno una storia di precedente procedura endoscopica fallimentare. Si ribadisce però che la maggior parte dei casi può essere correttamente gestita con la litotrissia e le tecniche endoscopiche.

Accanto a questi aspetti clinici occorre inoltre considerare aspetti tecnici quali la disponibilità degli strumenti necessari e l'esperienza del personale in merito a tale approccio chirurgico: anche sulla base di queste considerazioni verrà effettuata la scelta.



## 2 MATERIALI E METODI

Lo studio svolto è di tipo retrospettivo su una popolazione di pazienti pediatrici trattati nel centro di Padova per diagnosi di urolitiasi. Il management e il trattamento di questi pazienti sono stati seguiti da un team multidisciplinare che comprende nefrologo e urologo pediatrico.

### 2.1 Obiettivi dello studio

Lo studio retrospettivo è stato disegnato e svolto con l'obiettivo di raccogliere e analizzare i dati della popolazione selezionata. A partire dal primo episodio di urolitiasi, descrivendo caratteristiche dell'esordio e proseguendo con il decorso clinico, fino alla data di ultima visita presso il centro di Padova. I parametri raccolti afferiscono alla presentazione clinica del paziente, alla valutazione attraverso indagini strumentali e alle analisi laboratoristiche su diverse matrici per lo screening metabolico. Sono poi completate dalle informazioni riguardanti il management intrapreso: gestione chirurgica ed eventuale terapia medica. In ultima analisi, si è considerata l'eventuale recidiva o espulsione spontanea in seguito al trattamento indicato.

Si è voluta operare poi un'analisi stratificata (suddividendo la popolazione in due fasce: sotto e sopra i 2 anni) al fine di avere maggiori risultati correlati all'età del paziente.

Infine si è operata una selezione dalla popolazione di origine sulla base delle dimensioni del calcolo comprese tra 10 e 20 mm: tale campione ottenuto ha eseguito analisi statistiche a sé stanti al fine di descrivere iter clinico e chirurgico nei casi che in letteratura appaiono più controversi perché non associati a indicazioni di trattamento chirurgiche univoche.

## 2.2 Coorte

Nella raccolta dei soggetti facenti parte lo studio sono stato considerati i seguenti criteri di inclusione:

- Prima diagnosi di urolitiasi tra gennaio 2009 e Aprile 2023;
- Età di esordio tra 0 e 16 anni;
- Diagnosi ecografica di litiasi renale o ureterale;
- Trattamento chirurgico eseguito presso l'azienda Ospedaliera di Padova dall'equipe di Urologia Pediatrica.

I criteri di esclusione per i pazienti pediatrici erano invece:

- Diagnosi ecografica esclusivamente di calcoli vescicali;
- Trattamento chirurgico eseguito in altro centro.

## 2.3 Valutazioni del paziente

Ciascun paziente compreso nella popolazione in studio è stato valutato in modo multidisciplinare e sono state raccolte le valutazioni cliniche, radiologiche, metaboliche e chirurgiche (procedurali e post procedurali). Le informazioni sono state reperite dal sistema informatizzato utilizzato presso l'Azienda Ospedaliera di Padova o attraverso la comunicazione telefonica con i pazienti e i loro genitori.

### 2.3.1 Valutazione Clinica

Per ciascun paziente analizzato dallo studio sono state raccolte diverse caratteristiche anamnestiche e cliniche, tra le quali:

- *sesso*,
- *etnia* (distinguendo caucasica e non);
- *familiarità* (ovvero eventuale diagnosi di malattia litiasica nei parenti di primo grado);
- *data della diagnosi*, con ulteriore distinzione tra diagnosi periodo estivo (maggio-settembre) o meno;
- *età alla diagnosi* espressa in mesi, con specificazione di eventuale età inferiore ai 12 o 24 mesi;



- *presentazione all'esordio della malattia*, indicando quale condizione anamnestica, clinica o ecografica accidentale tra le proposte avesse indotto la necessità di approfondimento e trattamento della patologia. Tra le condizioni cliniche di esordio si riportano le maggiori presentazioni sintomatologiche quali infezione delle vie urinarie o pielonefrite, ematuria, algie addominali o coliche, disturbi della minzione e oliguria;
- *presenza di ostruzione alla diagnosi*, parametro deducibile dalla clinica (condizione di anuria per esempio) o successivamente dalle indagini radiologiche eseguite che possono raccogliere segni indiretti di calcolosi (quali dilatazione delle vie urinarie a monte del calcolo o mancato passaggio del mezzo di contrasto);
- *anamnesi patologica positiva per altre condizioni* quali malformazioni urologiche o affezioni in altri distretti. Nel primo caso si considerino patologie malformative che coinvolgano reni, ureteri, vescica o genitali (quali ureterocele, megauretere, malattia del giunto pieloureterale ed altro). Tra le comorbidità invece si indichi eventuale associazione con gastroschisi, ipervitaminosi D, sindrome di Marfan, dell'intestino corto, di Menkes o adreno-genitale, drepanocitosi, osteopenia, prematurità (prima della 37esima SG), malformazioni ano-rettali, fibrosi cistica, celiachia, portatori di Peg, obesità, porpora, ritardo psicomotorio, acondroplasia, iperomocisteinemia, epilessia in trattamento con depakin, mielomeningocele, morbo di Chron, acidosi tubulare distale, malnutrizione e disturbi della funzione tiroidea.

### 2.3.2 Valutazione Strumentale

La valutazione radiologica di ciascun paziente era parte iniziale e fondamentale dell'iter non solo diagnostico ma anche terapeutico e consentiva la raccolta di informazioni riguardanti la litiasi utili ai fini dello studio. Infatti, si è prevista la specifica di:

- *presenza di calcoli singoli, multipli o nefrocalcinosi*;
- *sede del calcolo osservato, distinguendo rene, uretere, vescica, uretra o una combinazione di queste nei casi di calcolosi multiple*;

- *specifica della porzione* nella quale era stato localizzato un calcolo renale (pelvi, calici superiori, medi, inferiori o una combinazione) o ureterale (terzo prossimale, medio, distale o papilla);
- *lato affetto*, singolo (destro o sinistro), bilaterale, vescica o uretra;
- *dimensioni del calcolo* specificando il diametro maggiore in mm alla diagnosi e al momento del trattamento chirurgico (distinzione significativa poiché in condizioni di non urgenza possono anche trascorrere mesi o anni dalla data di riscontro alla data di intervento, durante i quali i calcoli possono aumentare significativamente di dimensioni).

### 2.3.3 Screening Metabolico

Per ciascun paziente nel corso del ricovero sono state effettuate indagini biologiche su matrice urine o sangue e sul calcolo stesso dopo espulsione. In particolare viene indicata la composizione del calcolo riportata nel referto laboratoristico, se misto le varie componenti sono riportate in valori percentuali.

Dalle analisi urine vengono raccolte le eventuali alterazioni misurando i valori di Cistina, Calcio, Citrato, Ossalato, Acido Urico su singolo campione di urine o sulla raccolta delle 24h, tuttavia non disponibile per tutti i pazienti (per eventuale definizione di cistinuria, ipercalciuria, ipocitraturia, iperossaluria, iperuriciuria).

### 2.3.4 Gestione Chirurgica

Lo studio prosegue poi con la raccolta delle informazioni relative al trattamento chirurgico proposto ai pazienti ed effettuato nel centro di Padova: tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia e per ciascuno sono stati indagati retrospettivamente i verbali operatori e le cartelle cliniche al fine di ricavare le seguenti informazioni:

- *data dell'intervento* ed età del paziente espressa in mesi, con specifica nel caso in cui fosse inferiore ai 24 mesi;
- *contemporanea chirurgia in altra sede*;
- *posizionamento di dispositivi in urgenza* quali stent o nefrostomia: questo nel caso in cui il paziente si presentasse in condizioni cliniche tali per cui

fosse impossibile operare chirurgicamente (per esempio per un'infezione in corso) e perciò si rendesse necessaria una derivazione urinaria;

- *tecnica chirurgica utilizzata*: specificare se in combinazione alla terapia medica o meno e specificare la procedura (Litotrissia extracorporea ad onde d'urto "ESWL", trattamento endourologico retrogrado quali ureterorenoscopia "URS" o chirurgia endoscopica intrarenale "RIRS"; nefrolitotomia percutanea "PCNL"; chirurgia robotica o a cielo aperto quali pielolitotomia / nefrolitotomia / ureterolitotomia / cistolitotomia / pieloplastica con rimozione di calcolosi / ureterocistoneostomia con rimozione di calcolosi, nefrectomia);
- *complicanze intraoperatorie*: se presenti indicare il tipo (sanguinamento, spandimento ureterale o altro);
- *complicanze precoci*, ovvero predimissione (febbre, infezioni della ferita chirurgica, pielonefrite, idroureteronefrosi, coliche o altro);
- *complicanze tardive*, ovvero post dimissione (febbre, pielonefrite, coliche, idro ureteronefrosi);
- *Stone Free Status* ovvero la condizione per cui vi è assenza di calcoli e frammenti residui dopo la procedura oppure una condizione di persistenza di calcoli intrarenali aventi dimensioni <5 mm in assenza di clinica. Per ciascun paziente è stato valutato il numero di procedure e di mesi necessari al raggiungimento di questa condizione, eventuali procedure aggiuntive anche controlaterali. Tale indagine è stata eseguita tramite ecografia;
- *recidive*: indicando la data di comparsa della recidiva e il periodo intercorso in mesi, il tipo di evento (se aumento di volume, di numero, entrambi, nuova sintomatologia o comparsa ex novo). Oltre a ciò, si indicano le informazioni riguardanti le procedure messe in atto per il trattamento di tale recidiva (tipo, numero di interventi necessari allo SFS).

Oltre alle indicazioni di natura chirurgica si prevede anche la raccolta di informazioni riguardanti l'eventuale espulsione i frammenti o calcoli senza procedure chirurgiche, con eventuale somministrazione di terapia espulsiva, effetti collaterali e benefici se indicati.

### 2.3.5 Gestione nel post operatorio

Per ciascun paziente si sorveglia l'evoluzione clinica in seguito alla procedura chirurgica, in particolare:

- *data di dimissione* e conseguente durata del ricovero in giorni;
- *data di ultima visita* e conseguente durata del follow up in mesi e in anni.

La raccolta di queste informazioni è stata effettuata visionando le lettere di dimissione presenti a sistema ed eventualmente contattando i singoli pazienti telefonicamente. Infatti in molti casi i bambini erano stati trattati chirurgicamente a Padova e poi per il prosieguo affidati ai gruppi di Urologi e Nefrologi pediatrici di altri centri ospedalieri in tutt'Italia, presso i quali hanno eseguito le visite di controllo ambulatoriali e gli esami strumentali di controllo post operatori.

### 2.4 Analisi statistiche effettuate

Ottenuti i dati si procede all'esecuzione dell'analisi statistica:

-*statistiche descrittive* (mediana dei valori, valori percentili e frequenza di presentazione delle variabili) sui dati riguardanti la natura del calcolo e la sua composizione specifica, l'eventuale terapia medica, il farmaco utilizzato e l'aderenza alla terapia, l'eventuale diagnosi di alterazione metabolica e delle urine;

- *Independent-Samples Mann-Whitney U Test e Independent-Samples Median Test* (confronto tra variabili continue) eseguiti sulla popolazione stratificata per età;

-*Chi Quadrato e test esatto di Fischer* (confronto tra le variabili categoriche con valore di p considerato significativo  $< 0,05$ ) per il confronto tra le popolazioni individuate nello studio.

La stratificazione per età della popolazione è stata effettuata suddividendo i gruppi in due fasce: sotto i 2 anni e sopra i 2 anni di età. Ciò ha consentito una distinzione e successiva analisi delle variabili cliniche, radiologiche, chirurgiche e metaboliche secondo l'età del paziente alla diagnosi. In particolare:

*-caratteristiche anamnestiche:* sesso, etnia, familiarità, malformazioni urologiche o comorbidità;

*-caratteristiche cliniche e radiologiche:* sintomatologia all'esordio, eventuale ostruzione, sede del calcolo;

*-caratteristiche chirurgiche:* procedura effettuata, complicanze e SFR, eventuali recidive.

Le variabili continue confrontate con l'Independent-Samples Mann-Whitney U Test e l' Independent-Samples Median Test erano la dimensione maggiore alla diagnosi, al trattamento, la durata del ricovero e del follow up.

Come specificato, si è voluta operare un'ulteriore selezione della popolazione impostando la dimensione del calcolo compresa tra 10 e 20 mm come filtro: si è ottenuta una popolazione di 24 soggetti. Per i dati raccolti da questi pazienti sono stati disegnate delle analisi specifiche: tipo di procedura chirurgica effettuata, eventuali complicazioni insorte e tipo, Stone Free Rate dopo 1 o più procedure, numero totale di procedure.



### 3 RISULTATI

Si presentano ora i risultati ottenuti dalle analisi statistiche di confronto operate sulla popolazione in studio, considerando la stratificazione indicata e il filtro di selezione del campione.

#### 3.1 Risultati demografici, anamnestici e clinici

##### 3.1.1 Caratteristiche demografiche e anamnestiche dei pazienti

Sono stati individuati un totale di 92 pazienti, tra questi 1 solo presentava nefrocalcolosi e i restanti 91 sono stati trattati per la calcolosi. Si trattava di 51 maschi (55,4%) e 41 femmine (44,6%). Nella raccolta dell'anamnesi personale di ciascun paziente è stata indagata l'etnia distinguendo origine caucasica in 88 bambini (95,7%) e non caucasica in 4 bambini (4,3%).

È stata inoltre raccolta l'anamnesi familiare al fine di indicare l'eventuale presenza di parenti di primo grado affetti da calcolosi: storia familiare positiva nel 25% dei bambini (23), negativa nel 31,5% (29) e infine nel 43,5% dei casi (40) le informazioni raccolte non erano sufficienti. *La seguente tabella riassume le caratteristiche demografiche di sesso, etnia e familiarità del campione preso in esame, riportando le frequenze e le percentuali relative.*

<b>CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE</b>		<b>NUM PAZIENTI (%)</b>
<b>Sesso</b>	<i>M</i>	51 (55,40)
	<i>F</i>	41 (44,60)
<b>Etnia</b>	<i>Caucasica</i>	88 (95,70)
	<i>Non caucasica</i>	4 (4,30)
<b>Familiarità</b>	<i>Sì</i>	23 (25)
	<i>No</i>	29 (31)
	<i>Mancante</i>	40 (43,5)

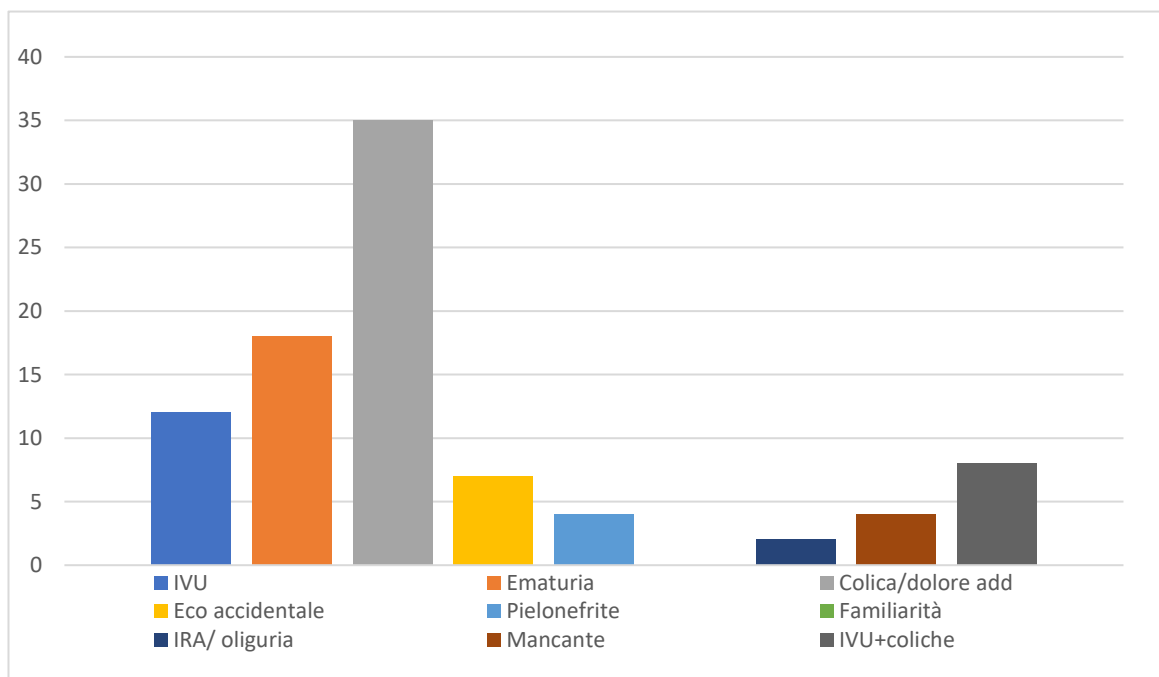
*Tab 3: caratteristiche demografiche*

Al momento della formulazione della diagnosi di calcolosi sono state raccolte alcune informazioni riguardanti il paziente e l'episodio: età alla diagnosi espressa in mesi (mediana 88,00), distinzione età inferiore a 1 anno (solo nel 12% dei casi)

e inferiore a 2 anni (nel 23,9% dei casi) e periodo dell'anno in cui avveniva (estate nel 27,2% dei casi).

### 3.1.2 Caratteristiche cliniche dell'episodio

Nel raccogliere i dati riguardanti l'episodio clinico per ciascun paziente sono state innanzitutto definite le caratteristiche sintomatologiche dell'esordio, indicando quale elemento algico, semeiotico o strumentale li avesse caratterizzati. Dai verbali di accesso al Pronto Soccorso e dai documenti in cartella clinica emerge che la colica/dolore addominale è il sintomo di esordio più frequente (35 bambini, 38% dei casi), seguito poi da ematuria (18 bambini, 19,6%) e infezione delle vie urinarie (12 bambini, 13%). *Il grafico riportato a fine paragrafo raccoglie questi dati e ne illustra la frequenza.*



*Grafico 1: sintomatologia all'esordio*

Inoltre l'indagine strumentale ha permesso di individuare qualora vi fossero segni diretti e indiretti di ostruzione delle vie urinarie al momento della diagnosi: presenza di ostruzione in 51 pazienti (55,4%), assenza in 39 casi (42,4%) e dati mancanti per 2 pazienti.



### 3.1.3 Anamnesi patologica e Comorbidità

Tra i pazienti dello studio sono stati individuati 28 bambini (30,4%) con malformazioni urologiche presenti alla nascita. Si riscontrano con maggiore frequenza casi di stenosi del giunto pielo-ureterale: in 5 casi (17,8 % dei casi di malformazioni congenite, 5,4% del totale della popolazione in studio) questo difetto è osservato da solo, in 1 caso è osservato in associazione anche a idronefrosi ed in 5 casi (18% dei casi di malformazioni congenite, 5,4% del totale della popolazione in studio) è evidente la pregressa malformazione per la presenza di esiti di pieloplastica (intervento correttivo del difetto anatomico congenito). A seguire in ordine di frequenza si ritrovano 3 casi descritti di megauretere e 3 casi di reflusso vescico-ureterale.

*Tali risultati sono stati analizzati in seguito a stratificazione della popolazione per età, si rimanda ai capitoli successivi per la trattazione.*

La raccolta anamnestica prevede inoltre di indagare la presenza di comorbidità, individuate in 22 bambini (23,9%).

## 3.2 Risultati radiografici

### 3.2.1 Caratteristiche della calcolosi

L'analisi dei pazienti con diagnosi di malattia litiasica prevede l'esecuzione di una radiografia attraverso la quale vengono raccolte informazioni sulla natura, sede e morfologia del calcolo.

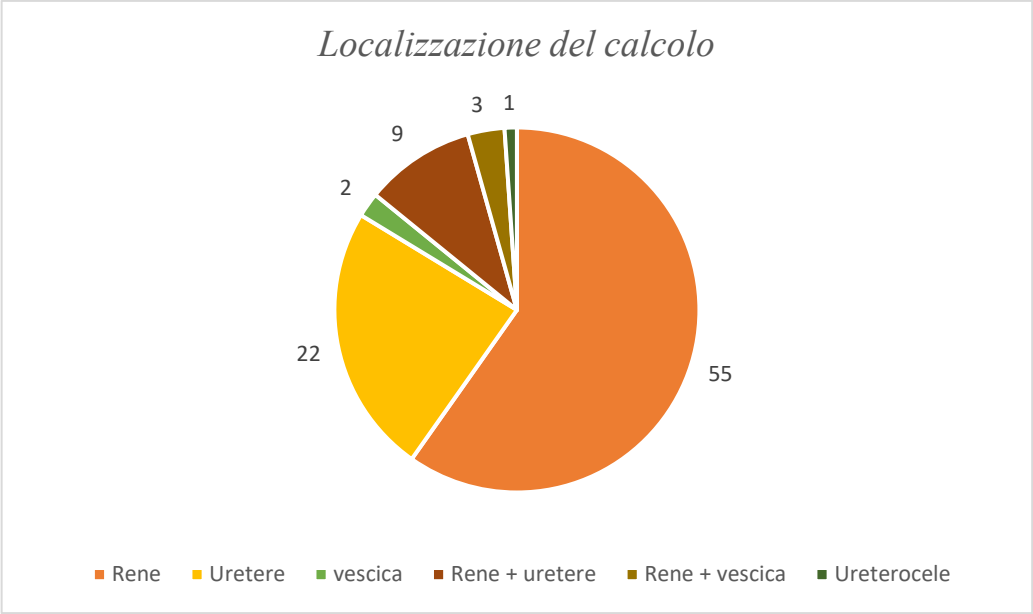
In particolare viene subito indicata la presenza di calcoli multipli o singoli: le radiografie di 44 bambini (47,8%) indicavano la presenza di calcoli multipli, in 48 bambini (52,2%) invece si evidenziava una sola formazione calcolotica.

Si studia e analizza poi la localizzazione del calcolo: la sede maggiormente evidenziata è il rene (55 bambini, 59,8%), seguita dall'uretere (22 bambini, 23,9%). Nel caso di localizzazioni multiple si individuano 9 pazienti (9,8%) con calcoli localizzati in rene e uretere e 3 bambini con evidenza di calcoli in rene e vescica. Non si riscontrano casi di calcoli in uretra

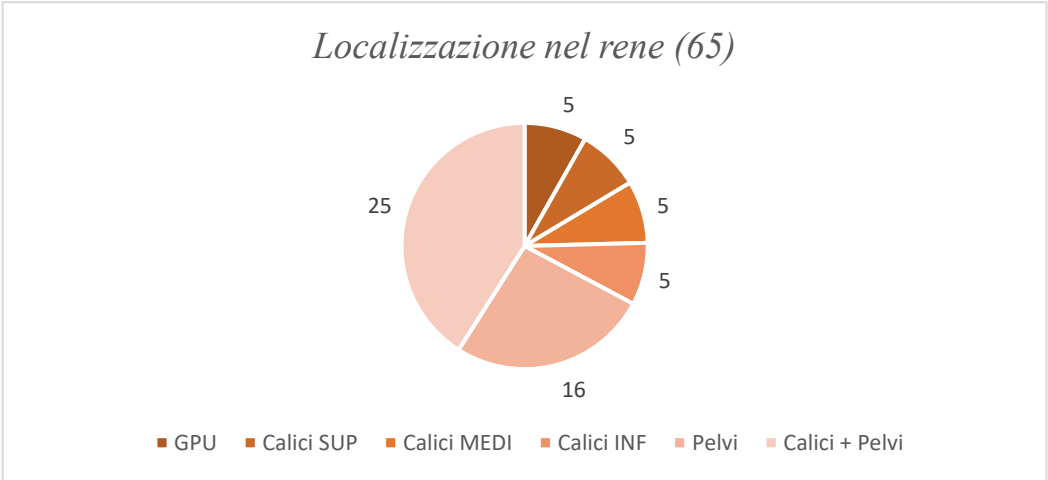
Si approfondisce poi la localizzazione renale specificando la porzione interessata: tra i 65 bambini (55 casi rene, 9 rene + uretere, 3 rene+vescica) la maggior parte presentava neoformazioni in calici e pelvi in 25 bambini (38,4%), seguiti poi dai calcoli nella pelvi in 16 pazienti (24,6%) e nei calici inferiori (9 bambini, 14%). Le localizzazioni nel giunto pielo-ureterale, calici superiori e inferiori sono state riscontrate in 5 pazienti per ciascuna sede (8%).

La localizzazione ureterale più frequente nei 33 bambini individuati (22 casi uretere, 9 rene+uret, 1 ureterocele) era intramurale/papillare (14 bambini, 42 %). In 7 pazienti sono stati evidenziati calcoli nel terzo prossimale e distale (21 % per ciascuno dei due gruppi), mentre solo 5 bambini (15 %) al momento dell'analisi presentavano un calcolo nel terzo medio.

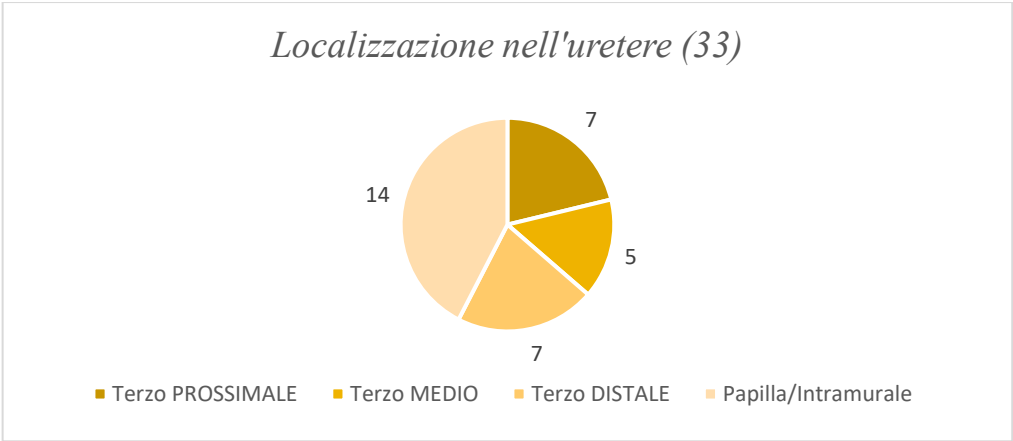
*Nei seguenti grafici sono riportati i dati di frequenza per le varie localizzazioni, specificando inoltre la sede anatomica nei distretti renali e ureterali.*



*Grafico 2: localizzazione del calcolo*



*Grafico 3: localizzazione dei calcoli renali*



*Grafico 4: localizzazione dei calcoli ureterali*

Per la totalità dei pazienti poi si è approfondita la frequenza per lato e l'eventuale bilateralità delle neoformazioni: la maggioranza presentava coinvolgimento unilaterale (39 bambini con evidenze di calcolosi a sinistra pari al 42,4% e 34 bambini a destra, 37%). La calcolosi bilaterale è stata riscontrata in 15 bambini (16,3%) e le altre localizzazioni quali vescica e rene + vescica, considerate separatamente, sono state rinvenute in 2 pazienti ciascuno.

### 3.3 Risultati terapeutici

#### 3.3.1 Approccio medico

Dopo aver posto diagnosi clinica e strumentale di malattia litiasica l'iter non prevedeva l'immediato approccio chirurgico per tutti, infatti in alcuni casi si sorvegliava la possibile espulsione di calcoli spontanea. Tale avvenimento è stato documentato in soli 11 pazienti (12%), a fronte di 14 bambini ricevanti terapia espulsiva, la cui durata in giorni ha una mediana di 12.

#### 3.3.2 Gestione dell'evento acuto

La presentazione clinica della malattia litiasica può talvolta richiedere il posizionamento di stent o nefrostomia in urgenza, qualora vi fossero evidenze di ostruzione. Tale approccio è stato raccolto e si sono ritrovati 2 casi in cui si è reso necessario il posizionamento dello stent in urgenza per la derivazione retrograda delle vie urinarie e in 7 bambini (7,6%) è stato programmato. In 1 solo caso poi è stata ritenuta opportuna la derivazione con nefrostomia.

#### 3.3.3 Approccio chirurgico

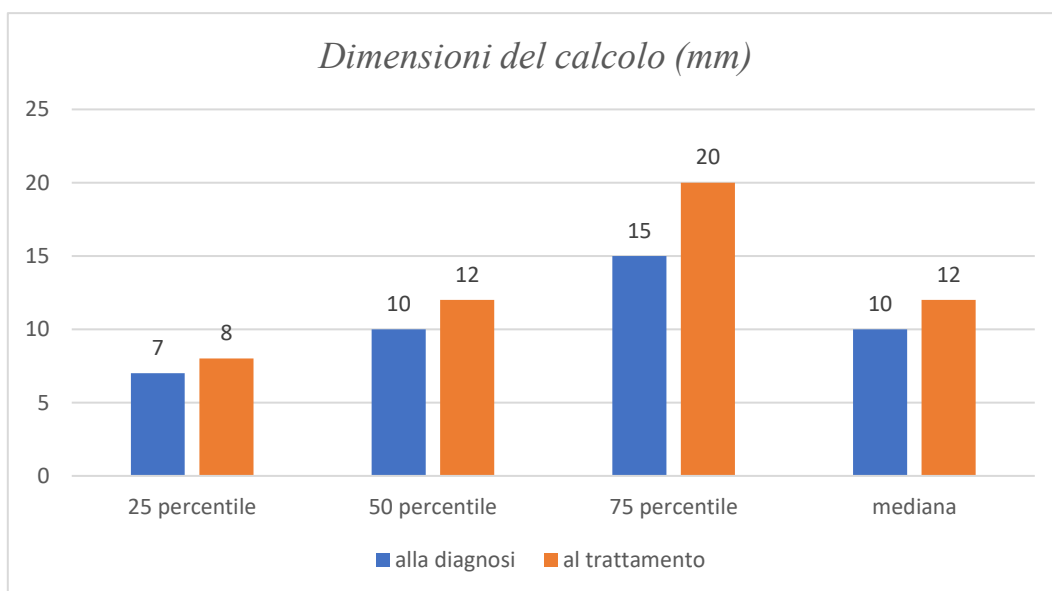
Il campione considerato per questo studio comprendeva 92 bambini, sottoposti a chirurgia presso il centro di Padova, per ciascuno sono stati valutati i seguenti aspetti riguardanti l'approccio chirurgico:

- *eventuale terapia medica in associazione alla procedura chirurgica;*
- *dimensioni del calcolo alla diagnosi e al trattamento;*
- *età in mesi;*
- *durata del ricovero;*
- *tipo di procedura eseguita;*

- *complicanze (intraoperatorie, precoci, tardive);*
- *eventuale espulsione di frammenti o calcoli dopo la chirurgia;*
- *SFS dopo la prima procedura o le successive;*
- *procedure aggiuntive e recidive/peggioramenti;*
- *durata del follow-up.*

*Terapia medica:* L'intero campione dei 92 bambini è stato sottoposto a chirurgia, tra questi 2 pazienti hanno subito in concomitante occasione chirurgia in altra sede (2,2%) e 29 pazienti (31,5%) hanno ricevuto anche una terapia medica. Nessun paziente ha ricevuto esclusivamente la terapia medica o è stato escluso da provvedimenti di trattamento, come indicato nei criteri di inclusione dello studio.

*Dimensioni del calcolo:* Nell'accompagnare i pazienti dalla diagnosi alla sala operatoria sono state svolte le indagini radiografiche di sorveglianza delle dimensioni del calcolo che descrivevano le tre dimensioni in mm, ma per le analisi svolte viene considerato l'asse maggiore: la mediana alla diagnosi è di 10 mm e al trattamento è aumentata a 12 mm. *In Tabella vengono riportate le distribuzioni dei vari percentili.*



*Grafico 5: confronto dimensioni del calcolo alla diagnosi e al trattamento*

*Età in mesi:* Si raccoglie poi l'età in mesi alla quale i pazienti hanno ricevuto la procedura chirurgica, ottenendo una mediana di 105 mesi (25esimo percentile 45 mesi, 75esimo percentile 150 mesi). Sono stati sottoposti a chirurgia sotto i 2 anni 12 bambini sul totale (13%).

*Durata dal ricovero:* dai dati in cartella clinica viene raccolta la durata del ricovero per l'esecuzione della procedura: la mediana della durata in giorni è 3 giorni (25esimo percentile 2 giorni e 75esimo percentile 5 giorni).

*Tipo di procedura:* dei 92 pazienti trattati si riporta la suddivisione in base al tipo di procedura effettuato:

-56 bambini sono stati trattati con tecnica endoscopica retrograda, tra i quali 31 hanno ricevuto RIRS (33,7%) e 25 URS (27,2%),

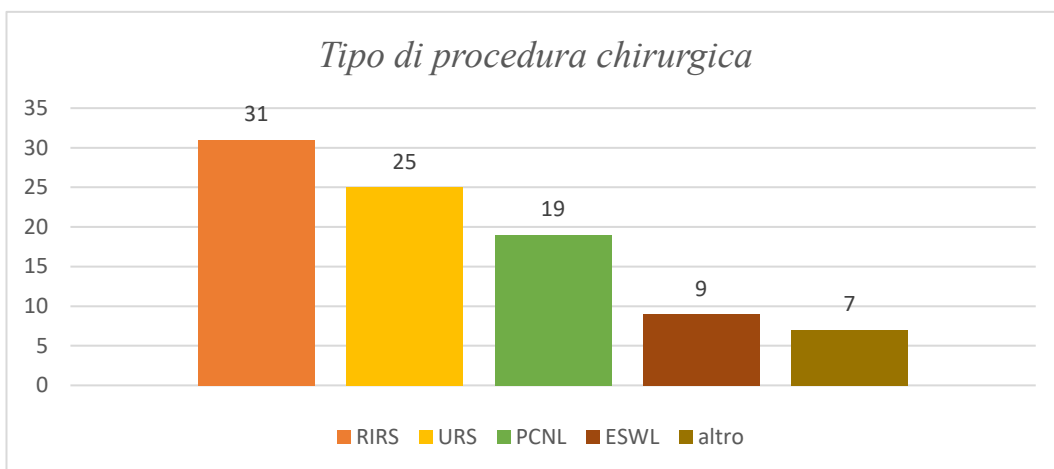
-19 bambini (20,7%) sono stati trattati con nefrolitotomia percutanea (PCNL),

- 9 pazienti (9,8%) hanno ricevuto il trattamento con onde d'urto extracorporee (ESWL),

- 2 pazienti hanno ricevuto pielolitriassia e 1 ha ricevuto cistolitriassia endoscopica,

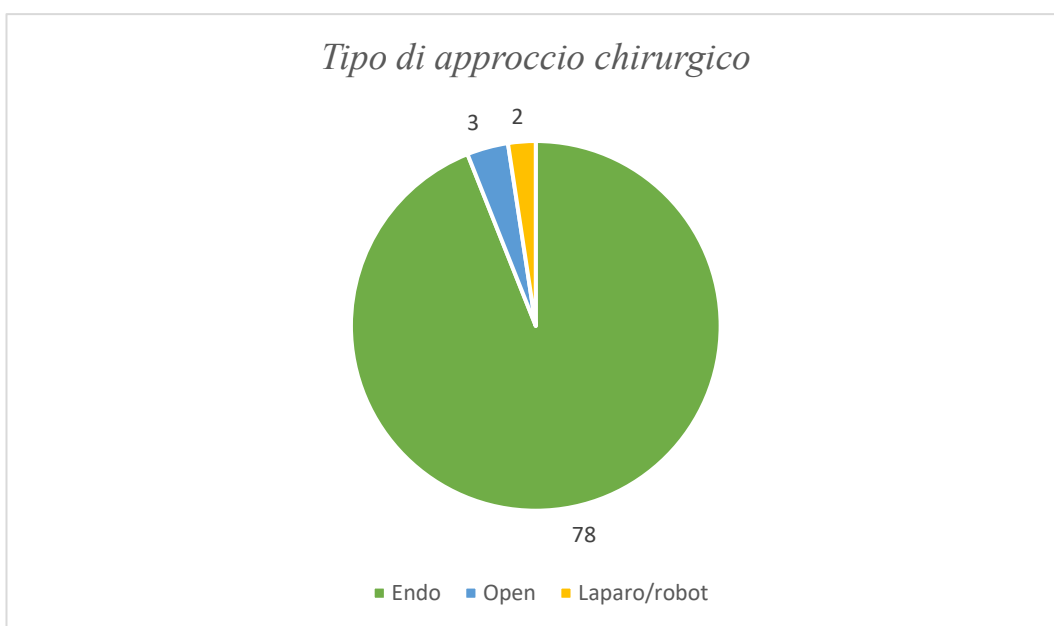
- nei restanti casi sono state effettuate procedure combinate: 3 interventi di pieloplastica e rimozione del calcolo, 1 puntura di ureterocele e rimozione del calcolo, 1 RIRS e cistolitriassia.

*Il grafico illustra la suddivisione dei trattamenti proposti secondo frequenza.*



*Grafico 6: tecniche chirurgiche e relativa frequenza*

Dai dati emerge quindi che 78 pazienti in totale sono stati sottoposti ad una tecnica endoscopica/endourologica, mentre sono meno frequenti gli approcci open (3 bambini, 3,3%) e laparoscopico/robotico (2 bambini, 2,2%).



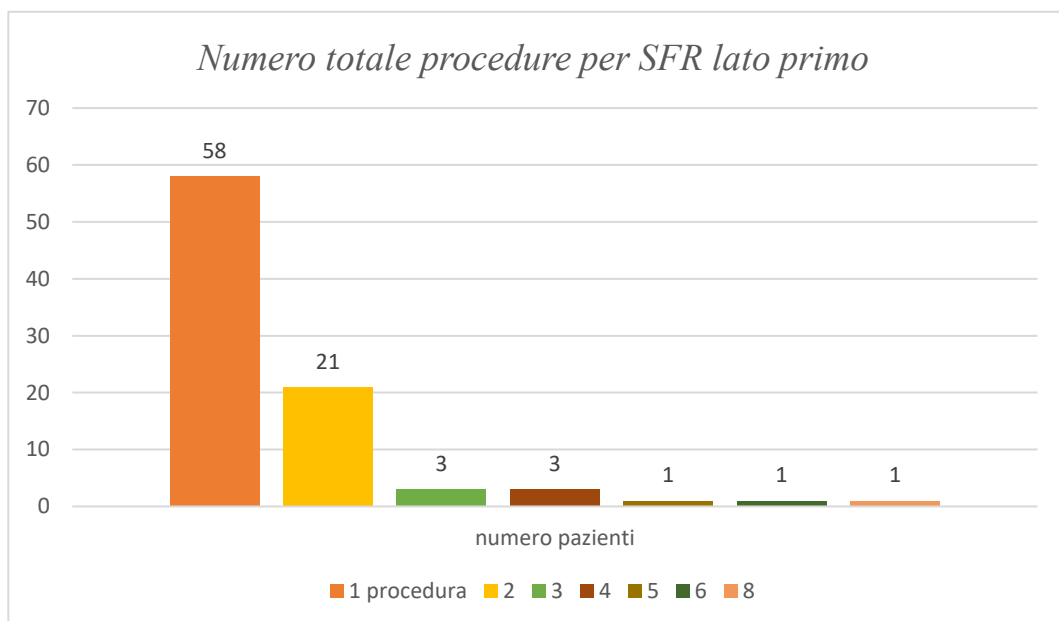
*Grafico 7: tipologia di procedura chirurgica eseguita*

*Complicanze:* in 7 casi si sono presentate complicanze intraoperatorie e in 15 casi precoci, in fase di pre-dimissione: tra questi 10 bambini hanno presentato febbre (10,9%), in 3 bambini la febbre si accompagnava a tributo urinoso dalla nefrostomia, infine 2 bambini hanno lamentato coliche. Le complicanze tardive si sono riscontrate in 14 casi (15%) sul totale, così suddivisi: 6 casi di pielonefrite, 5

di coliche associate a idronefrosi o idroureteronefrosi, 2 casi di febbre e 1 di febbre con idronefrosi.

*Espulsione di frammenti:* Tra i dati raccolti si evidenzia come in 9 casi si sia registrata l'espulsione di frammenti in seguito alla procedura (9,8%).

*Stone Free Rate:* Al termine della prima procedura chirurgica si raccolgono i casi di raggiungimento di uno stato Stone Free nel primo lato trattato, senza considerare il posizionamento di stent: 58 pazienti rientrano in questo gruppo (63%). Si ricordi la definizione di Stone Free Status, ovvero il raggiungimento di una condizione di rimozione totale dei calcoli o la permanenza di uno o più calcoli inferiori a 5 millimetri e asintomatici. Per gli altri il numero di procedure necessarie è stato maggiore, in particolare 21 pazienti hanno necessitato di 2 procedure (22,8%), 3 pazienti di 3 e 4 procedure (ciascuno rappresenta il 3,3%), e 1 paziente per 5, 6 e 8 procedure (ciascuno rappresenta il 1,1%). *Si riportano nel grafico i dati illustrati.*



*Grafico 8: numero totale di procedure per SFR e relativa frequenza di casi*



È stato poi analizzato lo Stone Free Rate a seconda della procedura chirurgica eseguita, si illustrano i risultati in tabella.

<b>Tecnica</b>	<b>SFR dopo 1 procedura, num pazienti (%)</b>	<b>Totale</b>
<b>ESWL</b>	3 (33,3)	9
<b>RIRS</b>	15 (48,4)	31
<b>URS</b>	18 (75)	24
<b>PCNL</b>	11 (57,9)	19
<b>Pielolito</b>	2 (100)	2
<b>Pieloplastica e rimoz</b>	1 (33,3)	3
<b>Cistolito endoscopica</b>	1 (100)	1
<b>RIRS + cistolito</b>	1 (100)	1

*Tab. 4: numero di casi che raggiungono lo SFR dopo 1 procedura, per ciascuna tecnica*

Si considerino quindi il tipo di procedure aggiuntive e controlaterali effettuate nella popolazione di studio.

*Procedure aggiuntive:* In 34 casi quindi si rende necessaria una procedura aggiuntiva, in particolare la raccolta dati ha evidenziato l'esecuzione delle diverse procedure secondo questa frequenza: 11 casi ri-trattati con RIRS (32%), 7 con URS e ESWL ciascuno (20,6%), 2 casi con pielolitotriassia (6%) e 1 paziente per ciascuna delle seguenti procedure cistolitotriassia endoscopica, pieloplastica, associata a asportazione del calcolo, RIRS+PCNL, ESWL+RIRS, pielolitotriassia+RIRS, RIRS+PCNL+pielolitotriassia (2,9%).

*Procedure controlaterali:* Nella popolazione in esame ci sono stati 11 casi in cui è stata eseguita una procedura successiva controlaterale (15 casi di calcolosi bilaterale). Tra questi pazienti poi si è analizzato il numero totale di procedure necessarie al raggiungimento dello *Stone Free Status* ed in particolare si evidenzia come in 8 bambini sia stata sufficiente 1 procedura (72,7%) e invece ciascuno dei 3 casi rimanenti ha necessitato di 2, 4 o 5 procedure. L'approccio chirurgico differiva e le tecniche utilizzate sono state: RIRS in 6 casi (54,5%), URS in 2 casi e pielolitotriassia open in 2 casi (2,2%), infine 1 solo caso trattato con RIRS + PCNL.

## *RECIDIVE*

Nella popolazione in studio si sono verificati 20 casi di recidiva (21,7%):

- 18 coinvolgevano un solo lato (19,6%),
- i restanti 2 casi erano a coinvolgimento bilaterale.

Si specifica che per alcuni pazienti gli episodi di recidiva sono stati più di uno, rendendo quindi necessarie procedure aggiuntive alla seconda. I dati presentati fanno riferimento alle informazioni reperibili a sistema, per alcuni pazienti il trattamento successivo proseguiva in altri centri o non venivano riportati. In particolare quindi:

- 1° episodio di recidiva: 20 casi, risoluzione in 4 casi;
- 2° episodio: 7 casi, risoluzione in 1 caso;
- 3° episodio: 4 casi, le procedure risultano risolutive per tutti i casi.

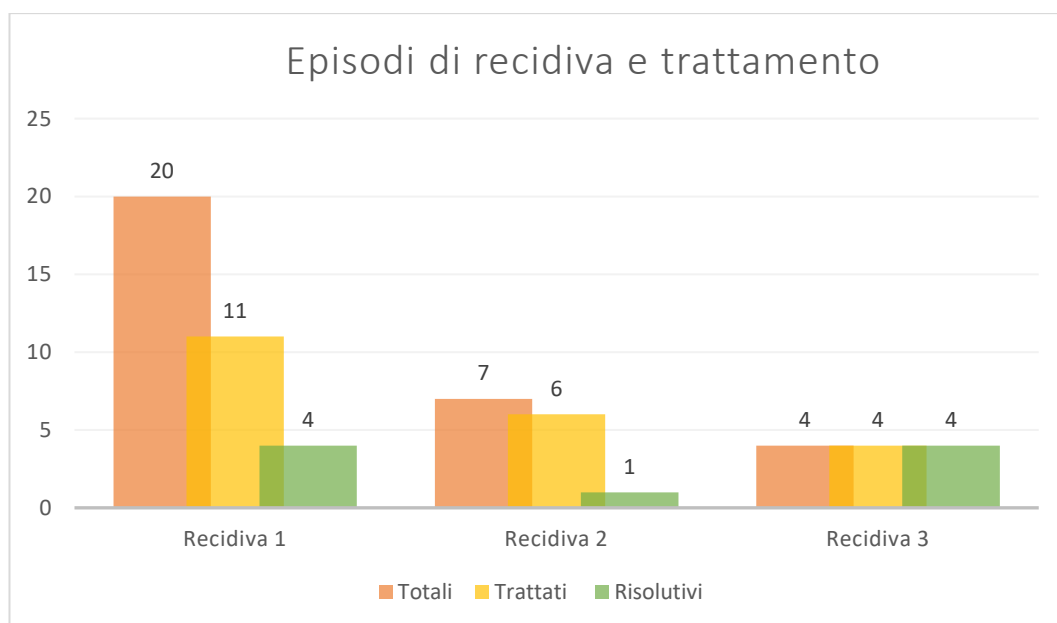
*1° EPISODIO DI RECIDIVA:* Il tempo di recidiva è piuttosto variabile, dai 2 ai 108 mesi. Vengono invece categorizzate le motivazioni della recidiva: si verifica un episodio ex novo in 8 casi (8,7%), in 5 casi è ascrivibile a un aumento di dimensioni e numero delle formazioni litiasiche (5,4%), 4 pazienti (4,3%) lamentano sintomi o presentano idronefrosi, nei restanti 3 bambini la recidiva è dovuta a un aumento di dimensioni (2 casi, 2,2%) o di numero (1,1%).

L'iter conseguito da questi 20 pazienti di diversifica: 11 di questi hanno subito una procedura (55%), 2 pazienti rimangono in attesa alla data di termine raccolta dati (10%) e per i restanti la procedura non è stata effettuata (6 casi, 30 %) o i dati sono mancanti (1 caso 5%). Negli 11 casi ri-trattati la maggioranza è stata sottoposta a RIRS (7 casi, 63%), gli altri casi ricevono ciascuno un trattamento diverso, in particolare URS, microPCNL, pieloplastica con rimozione e in un caso ESWL con RIRS e PCNL. In 4 pazienti la procedura risulta sufficiente (36%), per gli altri 7 l'iter prosegue a causa di recidive successive e quindi procedure aggiuntive che si rendono necessarie.

**2° EPISODIO DI RECIDIVA** Nuovamente viene indicata la motivazione di recidiva per i 7 casi: l'aumento di volume e numero è al primo posto per la frequenza (in 5 casi, 71%), le formazioni ex novo si verificano in 1 caso e il restante caso di recidiva è descritto per sintomatologia o idronefrosi. Di questi bambini 6 sono stati trattati e 1 rimane in attesa di procedura chirurgica. Anche in questo caso il trattamento proposto alla maggioranza è stato RIRS (eseguito in 4 pazienti, 57%), URS in 1 paziente e pieloplastica con rimozione in 1 paziente. Risultano procedure risolutive solamente per 1 bambino, per 1 paziente mancano i dati successivi e per 4 pazienti (57%) prosegue l'iter presso il nostro centro.

**3° EPISODIO DI RECIDIVA** In questi 4 casi descritti per il terzo episodio, il motivo è riconducibile all'aumento di volume (1 caso), di numero (1 caso), o formazione ex novo (2 casi). Tutti e 4 i pazienti sono stati sottoposti a procedure, così ripartite: 3 casi trattati con RIRS e 1 caso risolto con pielolitotrixxia.

*Nel grafico proposto si riassumono i gruppi di pazienti che hanno presentato recidiva, distinguendo il totale, il numero di pazienti trattati e i casi di risoluzione.*



*Grafico 9: casi di recidiva, ri-trattamenti e risoluzione*

*Durata del follow up: si rimanda ai risultati stratificati per età.*

### 3.4 Risultati nefrologici e metabolici

In seguito alla rimozione delle formazioni calcolotiche vengono eseguiti specifici esami strumentali per la determinazione della loro natura chimico-fisica, i dati sono disponibili per 73 pazienti (78,8%): sia in termini di componente principale, sia in termini di composizione specifica. In particolare, tra i 73 casi riportati si individuano 32 formazioni di prevalente natura Calcio (34,8%), 30 di natura mista (32,6%) e 11 casi di calcolosi di cistina (12%). Vengono poi raccolte le descrizioni specifiche che differiscono per le percentuali relative dei vari componenti (*ad esempio diversi casi riportano composizioni di calcio-ossalato che può essere in forma monoidrato, diidrato o associato ad altri composti quali fosfato, ammonio..*).

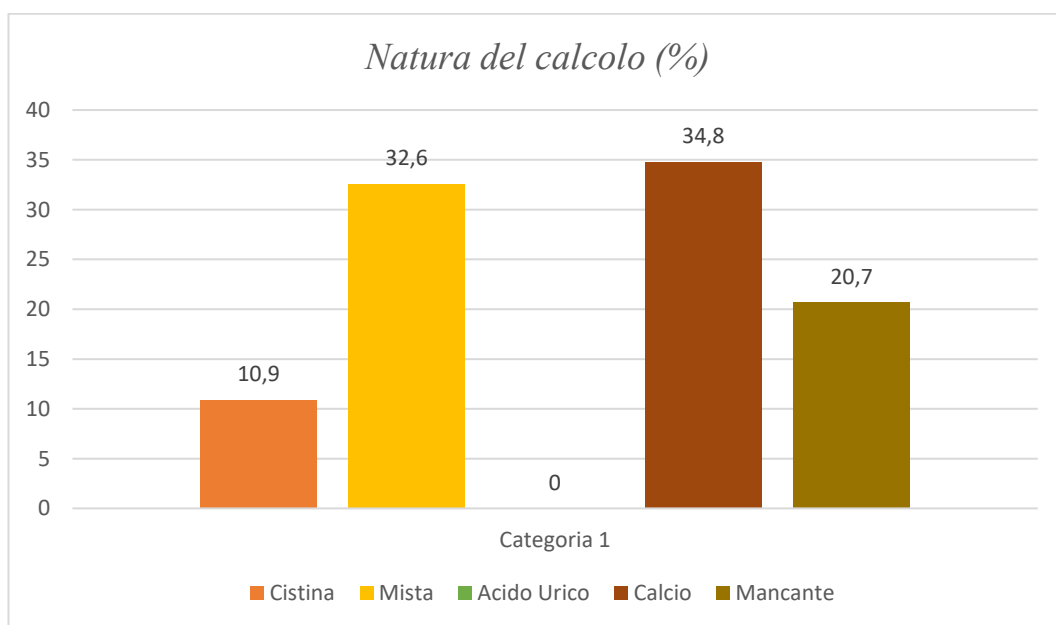


Grafico 10: composizione chimica del calcolo, componente principale

Durante il ricovero di ciascun paziente, in parallelo alle indagini di imaging vengono eseguite analisi di laboratorio su matrice urine e sangue per la ricerca di alterazioni: i dati presi in analisi sono riferiti 34 pazienti, si considerano infatti i dati disponibili (79, 85,9% del totale della popolazione) dai quali si escludono 17 casi in cui l'analisi non era stata eseguita, 10 casi in cui non viene riportata nella documentazione e 18 casi in cui non si giunge a una diagnosi definitiva.

L'alterazione singola maggiormente rappresentata è la cistinuria (in 10 bambini, 10,9% dei dati raccolti). Il secondo difetto metabolico maggiormente rappresentato

è l'ipocitraturia, ritrovata in 8 pazienti (8,7%), a seguire in ordine di frequenza si ritrovano alterazioni miste (in 6 pazienti, 6,5%), ipercalciuria e iperossaluria (ciascun difetto rinvenuto in 4 pazienti, 4,3%). Infine 1 solo bambino ha dato evidenza di acido urico e di ipomagnesuria.

Per alcuni pazienti l'iter terapeutico proposto prevedeva anche un approccio di tipo medico e nutrizionale, che comprendesse la prescrizione farmacologica associata o meno a una dieta adeguata. Nella popolazione in studio di 92 bambini ci sono stati 40 casi in cui si è ritenuta necessaria una terapia medica (43,5%), 2 casi dove sono state date esclusivamente indicazioni nutrizionali (2,2%) e 11 casi dove vengono prescritti farmaci e dieta (12%).

Si è poi raccolta la prescrizione in questi 51 casi, differenziando principio attivo isolato o in combinazione ad un altro farmaco/indicazione alimentare. In particolare si riscontra come il Citrato sia il farmaco maggiormente prescritto (totale di 48 casi): in particolare viene prescritto da solo in 23 bambini (25%) ed in forma associata nei restanti pazienti, in associazione a tiopronina (8 casi, 8,7%), alla dieta (13 casi, 14,1%), al magnesio (2 casi, 2,2%), alla dieta e al magnesio (1 caso, 1,15) e all'idroclorotiazide (1 caso, 1,1%). Il secondo principio prescritto è la tiopronina, in 3 casi, mentre l'allopurinolo non è stato prescritto ad alcun paziente, né in forma isolata né associata. Si sono raccolte informazioni di aderenza alla terapia in soli 33 casi (64,7% dei casi con prescrizione farmacologica).

<b>TERAPIA MEDICA</b>		<b>Num pazienti (% tot dei trattati)</b>
<b>CITRATO</b>	<b>TOTALE</b>	48 (94,1)
	<i>da solo</i>	23 (45)
	<i>con tiopronina</i>	8 (15,7)
	<i>con dieta</i>	13 (25,5)
	<i>con magnesio</i>	2 (3,9)
	<i>con dieta e magnesio</i>	1 (1,9)
	<i>Con idroclorotiazide</i>	1 (1,9)
<b>TIOPRONINA</b>	<b>TOTALE</b>	3(5,9)
<b>ALLOPURINOLO</b>	<b>TOTALE</b>	0

### 3.5 Risultati stratificati per dimensione del calcolo renale

La seconda analisi dei risultati è stata eseguita stratificando la popolazione con localizzazione renale del calcolo sulla base delle dimensioni di questo al trattamento. Dimensioni comprese tra 1 e 2 cm (indicate come ‘dimensioni maggiori al trattamento >10 mm’ e ‘dimensioni maggiori al trattamento < 20 mm’) sono state poste come filtro per la selezione dei pazienti ottenendo una popolazione di 24 casi, che successivamente sono stati analizzati in base al tipo di trattamento chirurgico in relazione a:

- *Complicanze intraoperatorie, Si-No;*
- *Complicanze precoci, pre-dimissione, Si-No;*
- *Complicanze tardive, Si-No;*
- *Stone Free Rate dopo 1 procedura, Si-No;*
- *Recidive o peggioramento, Si-No.*

La ragione sostanziale per la quale è stata operata quest’analisi descrittiva, filtrando i risultati e selezionando solo pazienti i cui calcoli avessero le dimensioni indicate, risale alla volontà di descrivere gli outcome registrati, in termini di complicanze ed esiti della procedura, a seconda dell’approccio chirurgico adottato nel nostro centro. Infatti da quanto emerge nelle linee guida della calcolosi pediatrica ESPU 2023 appare chiara l’indicazione chirurgica da adottare in caso di calcolosi <10 mm (ESWL) e >20 mm (PCNL), diversamente i casi di calcolosi con dimensioni intermedie non hanno una così chiara indicazione e rimandano al singolo caso la scelta del trattamento. Da questa considerazione si ritiene utile valutare quanto raccolto dai casi in studio, sebbene non si sia ottenuta la significatività statistica ( $p<0,05$ ). Si intendano quindi le considerazioni a carattere descrittivo.

Stone size and localisation*	Primary treatment option	Alternative treatment options	Comment
Infant microlithiasis (<3mm, any location)	Observation	Intervention and/or medical treatment	Individualised decision according to size progression, symptoms and metabolic factors.
Staghorn stones	PCNL	Open/SWL	Multiple sessions and accesses with PCNL may be needed. Combination with SWL may be useful.
Pelvis < 10 mm	SWL	RIRS/PCNL	
Pelvis 10-20 mm	SWL/PCNL/RIRS		Multiple sessions with SWL may be needed. PCNL and RIRS have a similar recommendation grade.
Pelvis > 20 mm	PCNL	SWL/RIRS	Multiple sessions with SWL may be needed.
Lower pole calyx < 10mm	Observation or SWL	PCNL/RIRS	Stone clearance after SWL is lower than other locations.
Lower pole calyx > 10mm	PCNL	RIRS/SWL	Anatomical variations are important for complete clearance after SWL.
Upper ureteric stones	SWL	URS	Flexible scopes may be needed in case of retropulsion.
Lower ureteric stones	URS	SWL	
Bladder stones	Endoscopic (transurethral or percutaneous)	SWL/Open	Open is easier and with less operative time with large stones.

\* Cystine and uric acid stones excluded.

PCNL = percutaneous nephrolithotomy; SWL = shockwave lithotripsy; RIRS = retrograde intrarenal surgery;

Tab 5: management della calcolosi pediatrica da Linee Guida ESPU

*Complicanze intraoperatorie:* sono state registrate in 2 pazienti, entrambi sottoposti a RIRS. Tra i 22 pazienti che non hanno lamentato complicanze durante l'atto chirurgico la maggioranza di questi era stata sottoposta alla stessa tecnica (12 casi, pari al 85,7% dei casi sottoposti a questa tecnica). La totalità dei casi sottoposti a ESWL (3), URS (3), PCNL (2), Pieloplastica e rimozione (1), RIRS+ cistolitotrixxia (1) sono stati esenti da interventi chirurgici complicati in sede operatoria.

*Complicanze precoci (pre-dimissione):* sono state riscontrate in 3 casi, 2 sottoposti a RIRS e 1 a URS. Mentre i casi che non hanno indicato la presenza di complicanze precoci sono 21, 12 dei quali sottoposti a RIRS (85,7% dei casi sottoposti a questa tecnica). Almeno 1 caso per ciascuna delle altre tecniche si è rivelato esente da questo tipo di complicazioni, in particolare la totalità dei casi sottoposti a ESWL (3), PCNL (2), Pieloplastica e rimozione (1), RIRS+ cistolitotrixxia (1) non hanno manifestato complicazioni prima della loro dimissione.

*Complicanze tardive:* lamentate da soli 2 pazienti, sottoposti a ESWL e Pieloplastica. Assenti nei restanti 21 casi, la maggioranza dei quali sottoposti a RIRS. La totalità dei casi trattati con RIRS (13 casi), URS (3), PCNL (2) e RIRS+ cistolitotrixxia (1) non hanno visto evoluzioni complicate.

*Stone Free Rate dopo 1 procedura:* lo stato libero da calcoli è stato registrato in 11 casi dopo 1 sola procedura chirurgica, di questi 7 erano sottoposti a RIRS, 2 a PCNL, 1 a URS e RIRS + cistolitotrixxia. Coloro che non rientrano in questo stato

sono 12 pazienti, i quali mostrano ecografie positive o evidenze di altri calcoli presenti dopo la procedura. In particolare 7 sono stati sottoposti a RIRS, 3 a ESWL (la totalità dei casi trattati con questa tecnica), 1 a URS e 1 a pieloplastica con rimozione (l'unico caso trattato con questa tecnica).

*Recidive / peggioramento:* registrate in 3 pazienti, suddivisi nelle diverse tecniche chirurgiche, RIRS, URS e Pieloplastica. Assenti nei restanti 19 pazienti, 13 dei quali erano stati sottoposti a RIRS. Tutti e 3 i casi sottoposti a ESWL non hanno registrato peggioramenti.

### 3.6 Risultati stratificati per età

Viene operata la suddivisione per fasce d'età, sotto e sopra i 2 anni, di seguito si riportano i risultati delle analisi statistiche.

#### 3.6.1 Variabili categoriche

Vengono di seguito presentati i risultati riguardanti i diversi parametri in relazione all'età del paziente, operando la suddivisione della popolazione in studio in due fasce: età minore o maggiore di due anni. In particolare, per ciascuna delle due fasce d'età considerate vengono eseguiti dei confronti in merito a diversi parametri:

- *Dati demografici e anamnestici: sesso, etnia, familiarità (Si-No);*
- *Dati anamnestici patologici: malformazioni urologiche (Si-No e quale tipo), altre patologie concomitanti (Si-No);*
- *Dati clinici: esordio e ostruzione alla diagnosi (Si-No);*
- *Sede del calcolo;*
- *Trattamento chirurgico (Si-No e quale tipo di procedura);*
- *Complicanze intraoperatorie, precoci e tardive (Si-No e quale tipo);*
- *Stone Free Rate dopo 1 procedura (Si-No) e numero di procedure necessarie allo Stone Free Rate;*
- *Recidiva / Peggioramento (Si-No).*

Per ciascuno degli aspetti e parametri è stata eseguita l'analisi statistica con il test chi quadrato di Pearson ed il Test Esatto al fine di verificare se vi fosse una



differenza significativa nella distribuzione delle variabili a seconda dalla fascia di età di collocazione.

*Dati demografici e anamnestici:* nella totalità della popolazione in studio (92 bambini), la maggioranza è di sesso maschile come già evidenziato precedenti analisi (51 pazienti, 55,4%) ed ha età maggiore di 2 anni (70 casi, 76%). Maschi e femmine si distribuiscono nei due gruppi di età senza che vi sia una significatività ( $p > 0,05$  in entrambi i test).

Per quanto riguarda l'etnia la maggioranza dei bambini è di origina caucasica (88 casi, 95,7 %) e di questi una parte considerevole ha più di 2 anni (66 bambini). Tutti i bambini sotto i 2 anni sono di origine caucasica (22) e solo in 4 casi le origini sono non caucasiche e l'età è maggiore di 2 anni. Il confronto di questi parametri non è risultato significativo statisticamente.

Indagare la familiarità della popolazione in studio non è stato possibile per la totalità dei pazienti e risultano mancanti le informazioni di 40 bambini. Per quello che emerge dai dati disponibili non si ottengono distribuzioni con differenze statisticamente significative per le fasce d'età. 23 casi hanno familiarità positiva per calcolosi (25% del totale), 18 di questi hanno più di 2 anni.

*In tabella vengono riportati i dati qui illustrati.*

	<b>Età &lt; 2 aa</b>	<b>Età &gt; 2 aa</b>
<i>Sesso M</i>	14	37
<i>Sesso F</i>	8	33
<i>Etnia caucasica</i>	22	66
<i>Etnia non cauc.</i>	0	4
<i>Familiarità pos.</i>	5	18
<i>Familiarità neg.</i>	7	22

*Tab 6: caratteristiche demografiche della popolazione, suddivise per età*

*Dati anamnestici patologici:* si consideri la raccolta anamnestica dei 92 casi in studio per definire se vi sia una differenza statisticamente significativa della presenza o meno di malformazioni urologiche in base all'età. Anche in questo caso la p non è significativa ( $p > 0,05$ ). Si osserva come la maggioranza die casi non

riporti malformazioni a carico dell'apparato urinario (64 bambini, 69,6%) e la maggioranza di questi abbia più di 2 anni. I restanti 28 riportano alterazioni anatomiche, 7 hanno meno di 2 anni e i restanti 21 hanno età maggiore.

La malformazione urologica maggiormente riportata è la stenosi del giunto pieloureterale, si evince da: 5 casi di esiti di pieloplastica, tutti nei pazienti di età maggiore di 2 anni, 5 casi di riscontro di stenosi del giunto pieloureterale (4 sopra i 2 anni, 1 caso sotto). A seguire si ritrova in ordine di frequenza idronefrosi (3 casi, 2 casi sotto e 1 sopra i 2 anni), reflusso vescico-ureterale (casi, 1 sotto e 2 sopra i 2 anni). In generale le malformazioni sono riscontrate nella popolazione con età maggiore di 2 anni (19 casi sul totale di 28 bambini con malformazione, pari al 68% dei casi). *Dati riguardanti i casi più frequenti sono riportati in tabella.*

	<b>Età &lt; 2 aa</b>	<b>Età &gt; 2 aa (%)</b>	<b>Totale</b>
<i>Esiti di pieloplastica</i>	0	5 (100%)	5
<i>Stenosi giunto PU</i>	1	4 (80%)	5
<i>RVU</i>	1	2 (66,7%)	3
<i>IDN</i>	0	2 (100%)	2
<i>Megauretere .</i>	2	1 (33,3%)	3

*Tab 7: malformazioni urologiche nelle due popolazioni suddivise per età*

Per quanto concerne altre patologie indagate in anamnesi si consideri il non raggiungimento della significatività. Le comorbidità sono presenti in 22 sei casi analizzati (23,9% della popolazione in studio) e nella quasi totalità in bambini di età superiore ai 2 anni (18 casi).

*Dati clinici:* si considera poi l'episodio clinico di calcolosi che ciascun paziente ha manifestato e si considerino le caratteristiche all'esordio, viene indagata la sintomatologia che per prima ha indirizzato il paziente all'attenzione medica per calcolosi e l'indagine ecografica eseguita.

L'indagine ha prodotto risultati significativi ( $p < 0,05$ ), indicando come sussista una differenza significativa della distribuzione della popolazione in base all'età, avendo quindi un importante risvolto sulla pratica clinica perché indica quali siano i sintomi più frequentemente lamentati all'esordio e quindi indicativi a seconda dell'età.

Il sintomo maggiormente lamentato nella totalità della popolazione in studio è la colica o algia addominale (35 casi su 92, 38,5%) e la maggioranza dei casi afferrisce a bambini di età superiore ai 2 anni (33 casi). Nessun bambino della popolazione in esame di età inferiore ai 2 anni lamenta la colica in associazione a Infezione delle vie urinarie, infatti gli 8 casi registrati per tale situazione clinica sono anche in questo caso in bambini con più di 2 anni. La sola evidenza di infezione delle vie urinarie è stata registrata in entrambe le fasce d'età come sintomo d'esordio (12 casi), con 8 casi in bambini di età superiore ai 2 anni. L'evidenza di ematuria è riscontrata in 18 casi, 12 dei quali hanno più di 2 anni. La sintomatologia registrata con maggiore frequenza nei bambini della fascia d'età inferiore rispetto alla superiore sono: pielonefrite con ricovero (3 casi su 4) e i disturbi della minzione (1 caso su 1).

Per quanto emerge dalle indagini ecografiche eseguite al momento della diagnosi si evince che l'ostruzione è già presente nella maggioranza dei casi (51 su 92 bambini, 55,4%). Una quota maggioritaria di bambini che presenta vie urinarie ostruite dal calcolo ha età superiore ai 2 anni (42 casi con ostruzione sopra i 2 anni, 9 sotto). Anche tra i bambini che non presentano calcoli ostruenti la maggioranza si colloca nella fascia superiore (27 sopra i 2 anni, 12 sotto). La p non è significativa nel definire la distribuzione secondo fasce d'età.

*Nelle tabelle si propongono i dati riguardanti la distribuzione della popolazione a seconda dell'esordio clinico.*

	<b>Età &lt; 2 aa</b>	<b>Età &gt; 2 aa</b>	<b>Tot</b>
<i>Colica / algia add</i>	2	33 (94,3%)	35
<i>IVU + colica</i>	0	8 (100%)	8
<i>IVU</i>	4	8 (66,7%)	12
<i>Ematuria</i>	6	12 (66,7%)	18

	<b>Età &lt; 2 aa</b>	<b>Età &gt; 2 aa</b>	<b>Tot</b>
<i>Pielonefrite (ricovero)</i>	3 (75%)	1	4
<i>Disturbi della minzione</i>	1 (100%)	0	1

*Tab 8 e 9: sintomi all'esordio e relativa frequenza nelle due popolazioni suddivise per età*

*Sede del calcolo:* nella popolazione in studio non si è verificata una distribuzione significativa secondo età per quanto riguarda la sede del calcolo. Nessun bambino nella fascia inferiore (età sotto i 2 anni) ha dato evidenza di calcolo in vescica, rene e vescica o ureterocele; i casi riscontrati con tale localizzazione erano tutti pazienti con età maggiore di 2 anni. La sede maggiormente individuata è il rene (55 casi, 59,8%) e tra questi la maggioranza dei pazienti aveva più di 2 anni (40 casi). A seguire il gruppo di 22 pazienti con calcolo in uretere, 21 pazienti sopra i 2 anni e 1 sotto. Infine 9 casi di calcolo in rene ed uretere, con maggiore frequenza nei bambini sotto i 2 anni (6 casi).

*Trattamento chirurgico:* tutti i casi sono stati sottoposti a trattamento chirurgico, come da criterio di inclusione dello studio. Nessun bambino sotto i 2 anni ha eseguito cistolitotrixxia endoscopica, puntura di ureterocele e rimozione né RIRS + cistolitotrixxia: infatti queste tecniche vedono registrati solo pazienti con età superiore (1 caso per ciascuna procedura). Ogni tecnica chirurgica è stata effettuata su almeno 1 caso che avesse età superiore ai 2 anni, ma non è stata raggiunta la significatività ( $p > 0,05$ ). Le 3 tecniche maggiormente eseguite nella popolazione in studio presso il nostro centro per il trattamento della calcolosi sono state RIRS (31 casi), URS (25) e PCNL (19), in ciascuna di queste il paziente aveva più frequentemente età superiore ai 2 anni.

	<b>Età &lt; 2 aa</b>	<b>Età &gt; 2 aa</b>	<b>Tot</b>
<i>RIRS</i>	6	25 (80,6%)	31
<i>URS</i>	5	20 (80%)	25
<i>PCNL</i>	7	12 (63%)	19

*Tab 10: tecniche chirurgiche e relativa frequenza nelle due popolazioni, suddivise per età*

*Complicanze intraoperatorie, precoci e tardive:* dalla raccolta e analisi dati non sono emerse significatività statistiche concernenti l'insorgenza di complicazioni, distinte secondo la tempistica di comparsa. Le complicazioni in sede operatoria sono state riscontrate in soli 7 pazienti (7,6% del totale della popolazione in studio), tra questi la maggioranza aveva più di 2 anni (6 casi). I restanti 84 atti operatori si sono svolti senza che vi fossero complicazioni durante l'intervento.

L'insorgenza di possibili complicanze è stata monitorata anche in fase di ricovero e pre-dimissione, individuando 15 casi (16,3%) del totale, in particolare 12 di questi avevano più di 2 anni. Nei restanti 75 casi non sono comparse complicazioni durante il ricovero fino al momento della dimissione.

Tardivamente sono emerse complicanze in 13 pazienti, 0 dei quali avevano più di 2 anni. 73 casi si sono invece conclusi senza complicazioni tardive.

*Stone Free Rate:* nella popolazione in studio è stato monitorato l'esito della prima procedura raccogliendo i casi che hanno raggiunto lo Stone Free Rate, 53 in totale (58,2%), 41 sopra i 2 anni e 12 sotto. I restanti casi hanno necessitato di ulteriori interventi. Si monitora perciò il numero di procedure aggiuntive: nella maggioranza dei casi è stata necessaria 1 procedura (26 casi), in 21 bambini sopra i 2 anni e in 5 bambini più piccoli. I casi che hanno necessitato di altre 2 procedure sono stati meno frequenti, 4 in totale, 2 per fascia d'età. 2 bambini hanno avuto bisogno di 3 e 5 procedure aggiuntive, in entrambi i casi i 2 pazienti avevano età superiore ai 2 anni. Quindi nessun bambino di età inferiore ai 2 anni ha subito più di 2 procedure aggiuntive.

*Recidiva / Peggioramento:* sulla totalità della popolazione in studio vi sono stati 20 casi di peggioramento, la maggioranza dei quali è avvenuta per pazienti con età maggiore di 2 anni (14 casi). I restanti 67 casi non hanno registrato peggioramenti.

### 3.6.2 Variabili continue

Si prosegue la presentazione dei risultati stratificati per età in relazione alle variabili continue analizzate, in particolare si fa riferimento a:

- *Dimensioni maggiori del calcolo, alla diagnosi e al trattamento;*
- *Durata del ricovero (giorni);*
- *Durata del follow up (mesi).*

A tale scopo sono stati eseguiti test di ipotesi non parametrici in due modalità, valutando la varianza e la mediana e testando qualora vi fossero differenze significative nella distribuzione tra le due popolazioni individuate sulla base dell'età. I risultati di entrambi i metodi di analisi statistica concordano nel conservare l'ipotesi nulla, ovvero pare che non vi siano differenze tra le due popolazioni.

*Dimensioni maggiori del calcolo:* come già indicato la distribuzione della variabile 'dimensione maggiore del calcolo (in mm)' al momento della diagnosi e del trattamento non ha dimostrato differenze significative nelle popolazioni distinte per fasce d'età, sotto e sopra i 2 anni.

I dati sono stati ottenuti visionando i referti dell'indagine ecografica che viene eseguita in prima istanza per stabilire la diagnosi di malattia litiasica, andando a riportare l'asse maggiore delle neoformazioni visionate. Questa misura dimensionale espressa in mm sarà in un secondo momento confrontata con quella che si ottiene dall'ecografia preliminare al trattamento chirurgico e, stratificata per età, confrontata nelle due popolazioni.

Nella popolazione di pazienti con età inferiore ai 2 anni si ottiene una media di 10,52 mm, con valore minimo di 4 e massimo di 25 mm. Nella popolazione appartenente alla fascia d'età superiore la media è di 11,26 mm, valore minimo 4 e massimo 30 mm. *Dati riassunti in tabella.*

	<b>Media (mm)</b>	<b>Valore Minimo (mm)</b>	<b>Valore Massimo (mm)</b>
<b>&lt; 2 anni</b>	10,52	4	25
<b>&gt; 2 anni</b>	11,26	4	30

*Tab 11: media, valore minimo e massimo del calcolo alla diagnosi*

In grafico vengono rappresentate le distribuzioni, sia nella totalità della popolazione (dati raccolti per 91 pazienti, 1 dato mancante) nel grafico a sinistra, sia nel confronto delle due popolazioni stratificate, grafico a destra.

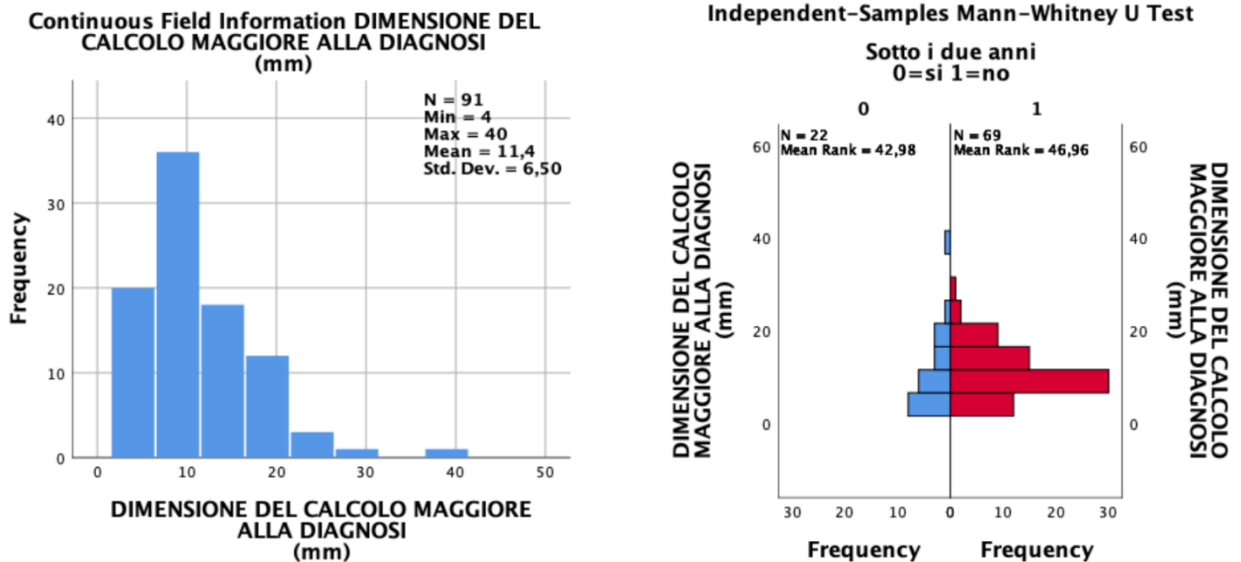


Grafico 11 (sinistra): distribuzione della popolazione secondo la dimensione maggiore del calcolo alla diagnosi. Grafico 12 (destra): confronto popolazioni

Nei pazienti con età inferiore ai 2 anni la mediana dei valori raccolti è di 9,00 mm (50esimo percentile) mentre il 25esimo e 75esimo percentile ottenuti sono rispettivamente 5,00 e 15,00 mm. Nella fascia d'età superiore invece la mediana è 10,00 mm, i percentili riportati anche per il precedente gruppo sono 7,00 e 15,00. Non emergono differenze statisticamente significative tra le due popolazioni. Il dato viene riassunto nella tabella e rappresentato nel box-plot a seguire.

	25esimo (mm)	Mediana, 50esimo (mm)	75esimo (mm)
< 2 anni	5,00	9,00	15,00
> 2 anni	7,00	10,00	15,00

Tab 12: mediana e percentili delle dimensioni del calcolo alla diagnosi

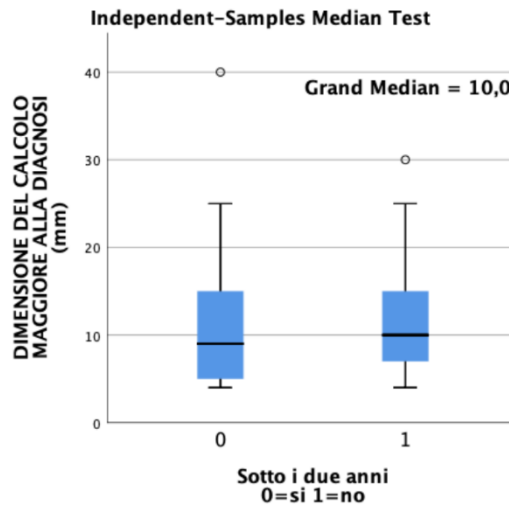


Grafico 13: box plot di confronto tra la mediana della dimensione maggiore del calcolo alla diagnosi

Le dimensioni della neoformazione calcolotica sono state sorvegliate nel corso dell'iter e sono stati raccolti i dati della misurazione avvenuta prima di sottoporre il paziente alla procedura chirurgica. Si seguito si riportano i dati analizzati nelle popolazioni distinte per età, individuando in generale un aumento dell'asse maggiore del calcolo, ma non una differenza significativa nella distribuzione o nel valore mediano.

In particolare, nella fascia di bambini più piccoli la media è 15,286 mm, valore minimo 5 e massimo 35 mm. I pazienti con età superiore ai 2 anni hanno calcoli la cui dimensione media è 12,938 mm, valore minimo 4 e massimo 30 mm. *Dati riassunti in tabella.*

	Media (mm)	Valore Minimo (mm)	Valore Massimo (mm)
< 2 anni	15,286	5	35
> 2 anni	12,938	4	30

Tab 13: media, valore minimo e massimo del calcolo al trattamento



Si riporta poi la distribuzione nella popolazione in esame (92 bambini) e la distribuzione nelle due popolazioni ottenute in base alla fascia d'età.

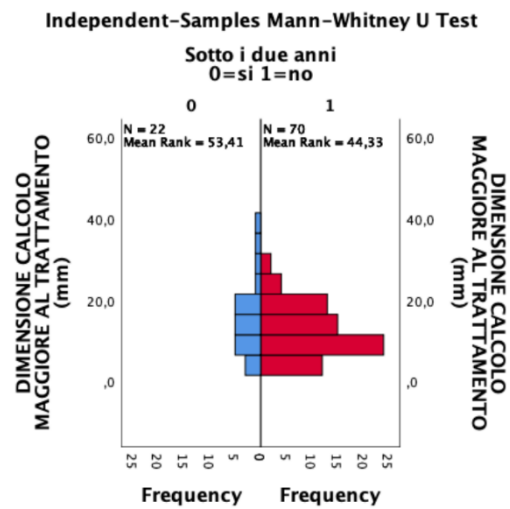
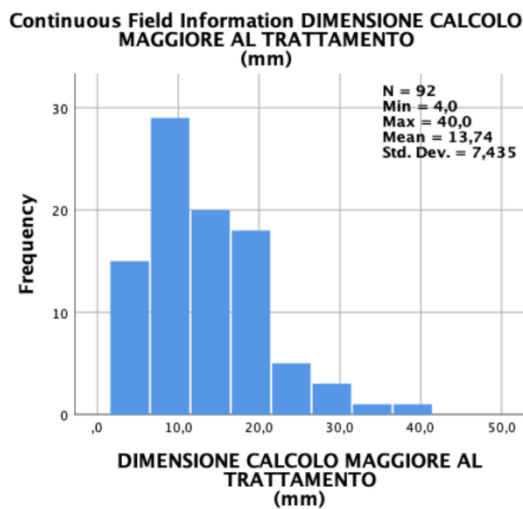


Grafico 14 (sinistra): distribuzione della popolazione secondo la dimensione maggiore del calcolo al trattamento. Grafico 15 (destra): confronto popolazioni

La mediana delle dimensioni del calcolo al trattamento è 15,00 nei pazienti con età inferiore ai 2 anni, misura invece 11,00 mm nei pazienti di età maggiore. Si valutano anche per questo parametro i percentili ottenuti, 8,50 mm e 20,00 mm per la fascia d'età inferiore ai 2 anni; 7,50 mm e 20,00 mm per la fascia superiore. Il dato viene riassunto nella tabella e rappresentato nel box-plot.

	25esimo (mm)	Mediana, 50esimo (mm)	75esimo (mm)
< 2 anni	8,50	15,00	20,00
> 2 anni	7,50	11,00	20,00

Tab 14: mediana e percentili delle dimensioni del calcolo al trattamento

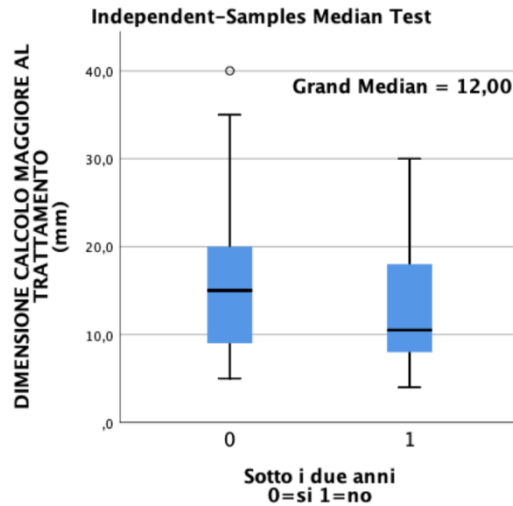


Grafico 16: box plot di confronto tra la mediana della dimensione maggiore del calcolo al trattamento

*Durata del ricovero:* nella popolazione in studio si considera poi anche la durata del ricovero, espressa in giorni. Dalle analisi si evince che non vi è differenza nella distribuzione e nella mediana delle due popolazioni ottenute per età.

Dai dati estrapolati nelle cartelle cliniche di ciascun paziente si evince la durata del ricovero, individuando una media simile tra i due gruppi, rispettivamente di 5 e 4,84 giorni. La durata minima è stata di 1 giorno per entrambi i gruppi, nei pazienti della fascia d'età inferiore il massimo ricovero è durato 14 giorni, nel secondo gruppo sono stati registrati 54 giorni di degenza al massimo. *Dati riassunti in tabella.*

	Media (gg)	Valore Minimo (gg)	Valore Massimo (gg)
< 2 anni	5,00	1	14
> 2 anni	4,84	1	54

Tab 15: media, valore minimo e massimo della durata del ricovero

Il grafico riporta la distribuzione della popolazione nella totalità, indicando la frequenza della durata di ricovero espresso in giorni.

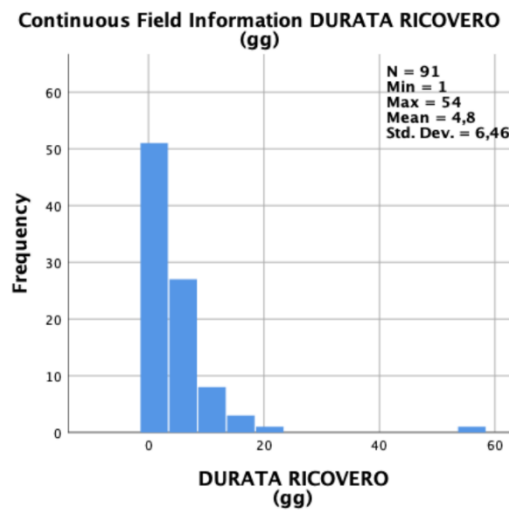


Grafico 17: distribuzione della popolazione secondo la durata del ricovero

La mediana è di 5 giorni per i pazienti con età inferiore ai 2 anni, i percentili 3,00 e 6,50. Nei pazienti di età maggiore la mediana risulta di 3 giorni, i percentili 2,00 e 5,00. Dati riassunti in tabella. Il box-plot riportato a seguito illustra tali dati.

	25esimo (gg)	Mediana, 50esimo (gg)	75esimo (gg)
< 2 anni	3,0	5,0	6,5
> 2 anni	2,0	3,0	5,0

Tab 16: mediana e percentili della durata del ricovero

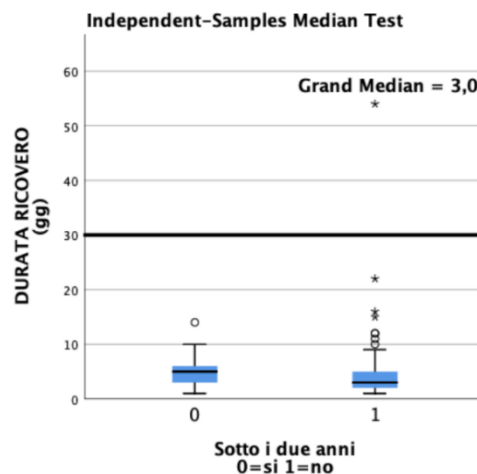


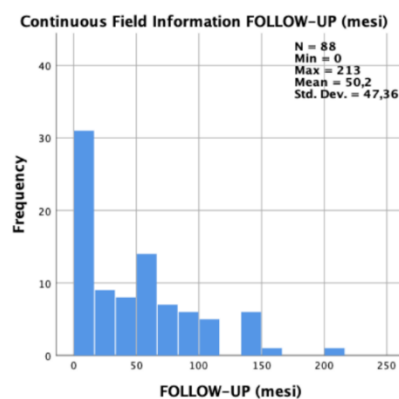
Grafico 18: box plot di confronto tra la mediana della durata del ricovero

*Durata del follow up:* in seguito alla procedura chirurgica e alla dimissione i pazienti vengono monitorati per sorvegliare l'evoluzione della condizione clinica e si prevedono visite ambulatoriali a cadenza concordata con il gruppo multidisciplinare. Il follow up prosegue con indagini strumentali, fino al momento in cui l'ecografia risulta negativa per la presenza di calcoli nelle vie urinarie.

La media per i gruppi è 60,18 mesi e 46,86 mesi, rispettivamente nei gruppi sotto e sopra i 2 anni di età. La durata minima del follow up è stata di 2 mesi nel primo gruppo e di meno di un mese nel secondo. I follow up più lunghi registrati nelle due fasce d'età sono stati di 213 e 148 mesi. *Dati riassunti in tabella. Il grafico riporta la distribuzione della popolazione nella totalità, indicando la frequenza della durata del follow up, espresso in mesi.*

	<b>Media (mesi)</b>	<b>Valore Minimo (mesi)</b>	<b>Valore Massimo (mesi)</b>
<b>&lt; 2 anni</b>	60,18	2	213
<b>&gt; 2 anni</b>	46,86	0	148

*Tab 17: media, valore minimo e massimo del la durata del follow-up*



*Grafico 19: distribuzione della popolazione secondo la durata del follow-up*

La mediana ottenuta dalle analisi statistiche di questa valutazione è di 18,00 mesi nella fascia d'età sotto i due anni, di 48,00 nella fascia superiore. Si riportano anche il 25esimo e 75esimo percentile: per la fascia inferiore sono rispettivamente 8,50 mesi e 119,50 mesi. Nel gruppo con età maggiore ai 2 anni il 25esimo percentile misura 6,50 mesi e il 75esimo è 72,00 mesi. *Si riportano tabella e box plot ad illustrare i dati esposti.*

	25esimo (mesi)	Mediana, 50esimo (mesi)	75esimo (mesi)
< 2 anni	8,50	18,00	119,50
> 2 anni	6,50	48,00	72,00

Tab 18: mediana e percentili della durata del follow-up

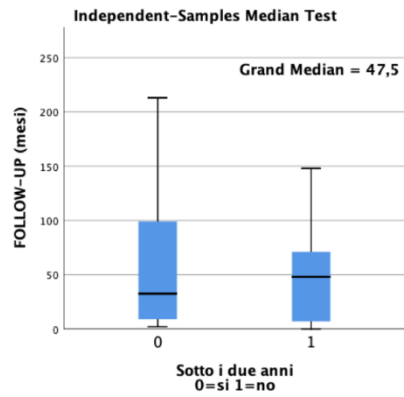


Grafico 20: box plot di confronto tra la mediana della durata del follow-up



#### **4 DISCUSSIONE**

Lo studio presentato vuole indagare i diversi aspetti della calcolosi pediatrica, malattia definita dalla presenza di un corpo estraneo formatosi per precipitazione di componenti inorganiche all'interno delle vie urinarie.

Le maggiori conoscenze a riguardo derivano dallo studio e dalla pratica clinica nell'adulto, infatti la calcolosi si presenta tradizionalmente come una condizione patologica tipica nelle fasce d'età successive all'infanzia e alla prima adolescenza. Sono quindi disponibili in letteratura minori indicazioni di trattamento, minori studi di possibili correlazioni ed eziologie che riguardino specificatamente il paziente pediatrico.

A questo aspetto si sommi poi l'aumento dell'incidenza di tale patologia nella popolazione pediatrica che si registra attualmente, sia nei paesi maggiormente sviluppati, sia nei Paesi in via di sviluppo. Pertanto l'aumento del tasso di incidenza, di ricorrenza della patologia (che non è ascrivibile solamente alla maggiore attenzione prestata alla patologia e ai più fini sistemi di diagnosi), le possibili implicazioni in termini di risvolti clinici nel futuro del paziente rendono stimolante e necessario di approfondimento questo topic.

Da questa considerazione si evince l'importanza della raccolta dati di questo studio e la potenzialità delle analisi descrittive di quanto eseguito presso il centro di Padova e dei relativi outcome. Lo scopo che si pone questo studio va oltre, infatti si prevede di integrare i dati della popolazione trattata presso il nostro centro con quelli dei centri di Milano e Firenze, in un unico studio multicentrico retrospettivo che possa contribuire a far luce sulle caratteristiche anamnestiche e cliniche, sull'approccio chirurgico e gli esiti della malattia litiasica nel paziente pediatrico.

I fattori che possono determinare lo sviluppo della malattia litiasica afferiscono a diversi ambiti, genetico (sesso e predisposizione familiare), anatomico (malformazioni a carico dell'apparato urinario o altre patologie malformative), metabolico (alterazione dei parametri biologici e pattern minzionali), dietetici (abitudini alimentari, idratazione), infettivi e ambientali (che riassumono altri fattori quali clima della regione, abitudini alimentari, stato socio-economico). Si faccia particolare attenzione alle cause sottostanti e ai fattori predisponenti nel

bambino, indagati al fine di disegnare un trattamento personalizzato che possa potenziare l'efficacia di trattamento, abbattendo i rischi di recidiva e di perdita della funzione renale.

#### 4.1 Caratteristiche demografiche ed anamnestiche dei pazienti

La raccolta dati inizia con le informazioni demografiche dei pazienti, sesso ed etnia, e l'attenta analisi dell'anamnesi, personale e familiare. In tale contesto si ricercano quindi fattori di rischio predisponenti quali storia familiare positiva, patologie malformative e comorbidità, accanto alla specifica analisi chimico-fisica del calcolo espulso o estratto dopo trattamento. Dalla sua composizione infatti si possono evincere importanti nozioni di risvolto clinico, quali pregresse infezioni, alterazioni ioniche, metaboliche e squilibri minerali in sangue o urine, meccanismi di precipitazione delle componenti e fattori predisponenti.

Dall'analisi retrospettiva dei dati raccolti si conferma la predisposizione maschile alla malattia litiasica (con 55,4% dei casi di sesso maschile), elemento già noto in letteratura.

Inoltre dallo studio retrospettivo emerge che il 25% dei casi aveva una storia familiare positiva, indicando come lo screening dei pazienti che hanno un familiare di primo grado affetto possa risultare significativo.

#### 4.2 Caratteristiche cliniche dell'episodio

La ricerca poi si sposta sulle caratteristiche cliniche dell'episodio, indicando quali sintomi o fattori abbiano guidato il paziente all'attenzione medica. Si opera anche una distinzione dei casi che, vista la presentazione con caratteristiche di urgenza e gravità, abbiano richiesto un trattamento in acuto con nefrostomia o stent.

La sintomatologia d'esordio maggiormente rappresentata è la colica addominale, si registra infatti nel 38% dei casi, seguita da ematuria e infezione delle vie urinarie, rispettivamente 19,6% e 13%. Questo dato ha un importante risvolto clinico per cui sintomi di questo tipo devono indirizzare il sospetto e l'indagine medica verso la malattia litiasica.



Dall'indagine stratificata per età poi si ottengono ulteriori informazioni a riguardo, si nota infatti che i sintomi all'esordio differiscono in base all'età: la colica addominale da sola o associata a infezione delle vie urinarie è preponderante nei bambini con età superiore ai 2 anni. Nei pazienti più piccoli occorre invece prestare attenzione a episodi di pielonefrite e disturbi della minzione. Si evincono pertanto indicazioni cliniche più specifiche per l'inquadramento diagnostico, che possano guidare il medico nel caso vi fossero presentazioni di questo tipo all'esecuzione di un'indagine ecografica che escluda o confermi la calcolosi

#### 4.3 Anamnesi patologica e comorbidità

Dall'analisi retrospettiva dei dati emerge come una quota considerevole dei pazienti in studio avesse anche un'anamnesi positiva per malformazioni urologiche (30,4%). Elemento utile ai fini diagnostici quindi è la sorveglianza ecografica in quei casi che riportano alterazioni anatomiche, possibili fattori predisponenti.

Osservando poi la distribuzione specifica delle varie anomalie anatomiche si noti come la stenosi del giunto sia l'anomalia più frequentemente riportata, in accordo alla letteratura.

#### 4.4 Risultati radiologici, localizzazione e dimensione del calcolo

L'iter diagnostico prevede indagini strumentali, i cui esiti sono stati raccolti e analizzati, per individuare la sede del calcolo in termini di posizione anatomica, coinvolgimento uni o bilaterale, lato e dimensioni.

La sede nella quale si identificano più frequentemente calcoli è il rene (59,8% dei casi).

Dall'analisi delle dimensioni del calcolo si evince come queste si discostino solo leggermente al momento della diagnosi tra le popolazioni in studio, sotto e sopra i 2 anni. Nonostante le distribuzioni non differiscano in modo significativo tra queste due fasce d'età si noti come al momento del trattamento nel gruppo di pazienti più piccoli (età < 2 anni) abbiano evidenza di calcoli di dimensioni maggiori: si può

pertanto presupporre una correlazione tra predisposizione alla malattia, esordio precoce e peggiori caratteristiche radiologiche.

#### 4.5 Approccio medico

Tra i criteri di inclusione nello studio vi era l'avvenuta procedura chirurgica presso il nostro centro, pertanto la terapia farmacologica e nutrizionale vengono indicate in associazione alla chirurgia, mai come unico approccio terapeutico. Una buona percentuale di pazienti riceve questo tipo di approccio, ad indicare come i farmaci e gli adattamenti dello stile di vita possano rivelarsi efficaci metodi a supporto della chirurgia (43,5% ricevono farmaci, 12% ricevono farmaci e indicazioni nutrizionali).

Tra i farmaci maggiormente prescritti vi è il Citrato, da solo o in combinazione ad altri principi attivi. Non vi è evidenza di prescrizione di Allopurinolo: per l'unico caso che aveva dimostrato alterati valori di acido urico nelle urine e per i calcoli a composizione mista uratica, quindi, sono stati sufficienti gli approcci non farmacologici.

La percentuale di pazienti che hanno effettivamente dimostrato aderenza alla terapia sembra suggerire una difficoltà nel paziente pediatrico (67,4%).

#### 4.6 Gestione dell'evento acuto

In alcuni casi la presentazione clinica è suggestiva di gravità e urgenza, ponendo quindi indicazione al posizionamento di stent o nefrostomia per la derivazione delle vie urinarie. Nella popolazione in studio tale eventualità si presenta in un numero limitato di casi (2 stent, 1 nefrostomia), inducendo quindi a ritenere la presentazione acuta meno frequente e confermando come nella maggioranza dei casi vengano correttamente interpretati i sintomi preliminari, i quali consentono di intercettarla prima che determini un quadro di ostruzione.

#### 4.7 Approccio chirurgico

Si consideri ora il trattamento chirurgico e i dati derivanti dalla popolazione pediatrica in studio. Dai dati di frequenza delle diverse tecniche chirurgiche si noti la sempre maggiore popolarità delle tecniche endoscopiche retrograde: RIRS e URS infatti sono state adottate rispettivamente nel 33,7% e 27,2% dei casi di primo trattamento, risultano le più utilizzate anche nelle aggiuntive e recidive. Elemento favorente tale tendenza è la miniaturizzazione degli strumenti, il miglioramento delle caratteristiche strumentali quali la deflessione e la qualità d'immagine. Tali modifiche concorrono anche alla riduzione dell'utilizzo della litotriassia ad onde d'urto ESWL.

Nello studio si è poi voluto valutare il raggiungimento dello Stone Free Status dopo il primo intervento, ovvero la rimozione completa dei calcoli o la permanenza di formazioni con dimensioni inferiori ai 5 mm e clinica silente. Tale risultato è stato ottenuto nel 63% dei casi. A tale proposito occorre fare una precisazione: la definizione del raggiungimento dello SFS avviene in seguito ad indagine ecografica delle vie urinarie e pertanto i risultati saranno anche influenzati dalla tecnica scelta per il controllo. Viene scelta l'ecografia perché, sebbene abbia minore sensibilità rispetto alla TC (esame strumentale peraltro scelto nell'adulto), consente di limitare l'esposizione alle radiazioni nel giovane paziente. Accanto a tale vantaggio si consideri che i fattori anatomici nel paziente pediatrico consentono una buona visualizzazione del distretto e un'indagine della presenza del calcolo che può pertanto definirsi affidabile, sebbene intrinsecamente limitata da una minore sensibilità.

Si è voluto poi considerare in particolare i casi dove le dimensioni del calcolo erano comprese tra i 10 e 20 mm (24 pazienti), questi sono infatti i più controversi in quanto le linee guida non sono in grado di indicare quale tecnica sia quella da adottare in prima istanza. Si è voluto quindi far luce su quanto eseguito presso il nostro centro e sugli outcome ottenuti. In particolare l'analisi ha valutato le complicanze, il raggiungimento dello SFR e le recidive. Da quanto emerge si può affermare che la maggiormente utilizzata ovvero la RIRS ha dato evidenza di:

-nessun caso di complicazioni tardive;

-maggiore numero di casi che raggiunge lo SFR dopo 1 procedura (7 su 11 casi sottoposti a RIRS e sul totale di 24);

-maggioranza dei casi esenti da complicanze intraoperatorie e precoci.

Dalle analisi stratificate per età si evince come il trattamento sia sicuro anche nella popolazione della fascia inferiore (età < 2 anni). Infatti non sono state riscontrate differenze significative tra le due popolazioni in termini di efficacia o complicanze, determinando così la possibilità per questi pazienti di essere trattati con le varie tecniche disponibili.

Il 21,7% dei casi nella popolazione hanno presentato almeno 1 episodio di recidiva il quale ha reso necessario programmare ed effettuare procedure aggiuntive. Si ipotizza che la percentuale sia sottovalutata, dal momento che i dati fanno riferimento a quanto reperibile a sistema, escludendo quindi coloro che sono stati seguiti presso altri centri dopo il primo intervento a Padova. Nei pazienti che hanno lamentato recidive di calcolosi è stata indagata la causa della ripresentazione, nella maggior parte dei casi si tratta di formazioni calcolotiche ex novo, meno frequenti gli aumenti di dimensioni delle neoformazioni già presenti. Ciò è indice dell'impatto a lungo termine che può avere l'urolitiasi nel paziente, il quale difficilmente vedrà concludersi l'episodio dopo una sola procedura e indice dell'importanza delle visite di controllo e del follow up.

#### 4.8 Risultati nefrologici e metabolici

La popolazione pediatrica in studio è stata sottoposta ad analisi delle urine e analisi chimico-fisica specifica del calcolo, alla ricerca di alterazioni e indicazioni utili alla definizione dello squilibrio minerale e delle alterazioni metaboliche che potessero concorrere allo sviluppo dell'urolitiasi. Osservando i risultati delle analisi dei campioni di urine i due difetti che maggiormente si riscontrano sono la cistinuria (10,9%) e l'ipocitraturia (8,7%). Questo può consentire la formulazione di utili indicazioni terapeutiche per la modifica dello stile di vita, quali la limitazione del consumo di proteine di origine animale e la corretta idratazione.

## **5 CONCLUSIONE: POTENZIALITÀ E LIMITAZIONI DELLO STUDIO**

Lo scopo con il quale è stato disegnato lo studio è quello di raccogliere dati per fornire nuove conoscenze e indicazioni sulla malattia litiasica nel paziente pediatrico. Tale necessità si delinea per la crescente incidenza dei casi, che scardina la tradizionale prospettiva per cui la calcolosi colpisce quasi esclusivamente l'adulto. Pertanto sempre più spesso i team multidisciplinari di Urologi e Nefrologi pediatrici si troveranno a dover affrontare tale patologia e dovranno essere formati sulle cause, presentazioni cliniche e possibilità di trattamento della stessa.

Dalle analisi presentate ciò che emerge con maggiore significatività statistica e rilevanza clinica è la presentazione algica d'esordio nel paziente che differisce a seconda dell'età: si presti particolare attenzione alla colica addominale nel paziente con più di 2 anni.

Si supporta inoltre il graduale abbandono della tecnica ESWL a favore invece di un maggior utilizzo di tecniche endoscopiche retrograde, in accordo al contemporaneo progresso degli strumenti.

Si forniscono poi importanti risultati a carattere descrittivo di quanto eseguito presso il nostro centro nei casi meno dibattuti e chiari in letteratura, ovvero nei casi di calcoli con dimensioni intermedie.

Si considerino tali conclusioni importanti ma si riconoscano anche le limitazioni di questo studio, il quale data la numerosità campionaria contenuta, non ha raggiunto significatività statistica in determinate analisi. In particolare si considerino le indicazioni di trattamento per i casi di calcoli renali con dimensioni comprese tra 10 e 20 mm: i dati raccolti presso il nostro centro non consentono di rispondere a questa domanda. Si consideri però che basandosi su casistiche più ampie sarà possibile raccogliere sempre maggiori informazioni e definire le indicazioni per individuare la tecnica migliore in questo sottogruppo di pazienti e la modalità di selezione degli stessi. Infatti la prospettiva futura comprende anche la definizione di quali siano le caratteristiche anatomiche ed anagrafiche che consentono la selezione dei casi e che depongono a favore dell'utilizzo di una determinata tecnica in un determinato caso, rispetto a un'altra.

Si voglia quindi cogliere questo come un invito a proseguire la ricerca e lo studio, con l'obiettivo di far luce su questa condizione patologica sempre più frequente e rilevante nel paziente pediatrico.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Linea Guida per la CALCOLOSI DELLE VIE URINARIE Guideline on Urinary Stones.* (2007).
2. Atlante di Urologia - Scuole di specializzazione in Urologia AIU.
3. Coe, F. L. Kidney stone disease. *Journal of Clinical Investigation* **115**, 2598–2608 (2005).
4. Moe, O. W. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *The Lancet* **367**, 333–344 (2006).
5. Penido, M. G. M. G. & Tavares, M. de S. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. *World J Nephrol* **4**, 444–54 (2015).
6. Tasian, G. E., Kabarriti, A. E., Kalmus, A. & Furth, S. L. Kidney Stone Recurrence among Children and Adolescents. *Journal of Urology* **197**, 246–252 (2017).
7. Wu, W. *et al.* The Characteristics of the Stone and Urine Composition in Chinese Stone Formers: Primary Report of a Single-center Results. *Urology* **83**, 732–737 (2014).
8. Scales, C. D., Smith, A. C., Hanley, J. M. & Saigal, C. S. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol* **62**, 160–165 (2012).
9. SCOTT, R. Epidemiology of Stone Disease. *Br J Urol* **57**, 491–497 (1985).
10. Imran, K., Zafar, M. N., Ozair, U., Khan, S. & Rizvi, S. A. H. Metabolic risk factors in pediatric stone formers: a report from an emerging economy. *Urolithiasis* **45**, 379–386 (2017).
11. Hussain, M. *et al.* Management of stone disease: 17 years experience of a stone clinic in a developing country. *J Pak Med Assoc* **59**, 843–6 (2009).
12. Kambadakone, A. R., Eisner, B. H., Catalano, O. A. & Sahani, D. V. New and Evolving Concepts in the Imaging and Management of Urolithiasis: Urologists' Perspective. *RadioGraphics* **30**, 603–623 (2010).
13. Devi, A. T. *et al.* Nephrolithiasis: Insights into Biomimics, Pathogenesis, and Pharmacology. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology* **3**, 100077 (2023).
14. Paliouras, C., Tsampikaki, E., Alivanis, P. & Aperis, G. Pathophysiology of Nephrolithiasis. *Nephrology Research & Reviews* **4**, 58–65 (2012).
15. Aggarwal, K. P., Narula, S., Kakkar, M. & Tandon, C. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* **2013**, (2013).

16. Evan, A. P. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatric Nephrology* vol. 25 831–841 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1116-y> (2010).
17. Evan, A. P., Lingeman, J. E., Coe, F. L. & Worcester, E. M. Role of Interstitial Apatite Plaque in the Pathogenesis of the Common Calcium Oxalate Stone. *Semin Nephrol* **28**, 111–119 (2008).
18. Scoffone, C. M. & Cracco, C. M. Pediatric calculi. *Curr Opin Urol* **28**, 428–432 (2018).
19. MILLINER, D. S. & MURPHY, M. E. Urolithiasis in Pediatric Patients. *Mayo Clin Proc* **68**, 241–248 (1993).
20. Sighinolfi, M. C. *et al.* Drug-Induced Urolithiasis in Pediatric Patients. *Pediatric Drugs* **21**, 323–344 (2019).
21. Gür Güven, A. *et al.* Urolithiasis in the first year of life. *Pediatric Nephrology* **25**, 129–134 (2010).
22. Baştuğ, F. *et al.* Comparison of infants and children with urolithiasis: a large case series. *Urolithiasis* **50**, 411–421 (2022).
23. Elmacı, A. M., Ece, A. & Akın, F. Clinical characteristics and metabolic abnormalities in preschool-age children with urolithiasis in southeast Anatolia. *J Pediatr Urol* **10**, 495–499 (2014).
24. Moreira Guimarães Penido, M. G. & de Sousa Tavares, M. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. *World J Nephrol* **4**, 444 (2015).
25. Brisbane, W., Bailey, M. R. & Sorensen, M. D. An overview of kidney stone imaging techniques. *Nat Rev Urol* **13**, 654–662 (2016).
26. Passerotti, C. *et al.* Ultrasound Versus Computerized Tomography for Evaluating Urolithiasis. *Journal of Urology* **182**, 1829–1834 (2009).
27. Ahmed, F. *et al.* The role of ultrasonography in detecting urinary tract calculi compared to CT scan. *Res Rep Urol* **Volume 10**, 199–203 (2018).
28. Hernandez, J. D., Ellison, J. S. & Lendvay, T. S. Current trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatrics* vol. 169 964–970 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1419> (2015).
29. Cupisti, A. *et al.* Giornale Italiano di Nefrologia In Depth Review Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi renale: update 2020. (2020).
30. Linee guida EAU sull’urolitiasi. *EAU Guidelines Office, Arnheim, The Netherlands* Preprint at (2021).



31. Fulgham, P. F., Assimos, D. G., Pearle, M. S. & Preminger, G. M. Clinical Effectiveness Protocols for Imaging in the Management of Ureteral Calculous Disease: AUA Technology Assessment. *Journal of Urology* **189**, 1203–1213 (2013).
32. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.* (EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>, 2023).
33. Penido, M. G. M. G. & Tavares, M. de S. Should pediatric idiopathic hypercalciuria be treated with hypocalciuric agents? *World J Nephrol* **10**, 47–58 (2021).