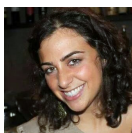


NEFROLOGO IN CORSIA

# Utilizzo del calcio-mimetico in terapia conservativa: un caso clinico



Roberta Russo, Gennaro Argentino, Immacolata Daniela Maresca, Giuseppina Sannino, Andrea Memoli, Bruno Memoli

AOU Federico II - Dipartimento di Chirurgie Specialistiche, Nefrologia

Corrispondenza a: Roberta Russo ; AOU Federico II - Dipartimento di Chirurgie Specialistiche, Nefrologia; Cel:+39 349 2584949 Fax:+39 0817463484 Mail : [roru4@libero.it](mailto:roru4@libero.it)

## Abstract

L'iperparatiroidismo secondario è un'importante concausa di eventi cardiovascolari ed osteoarticolari nonché dell'alta morbilità e mortalità nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in terapia conservativa e in dialisi. Le terapie usate di routine, come i metaboliti attivi della vitamina D ed i chelanti del fosforo non si sono sempre dimostrati efficaci nel controllo dell'iperparatiroidismo secondario. Recentemente si sono resi disponibili nuovi farmaci quali i calcimimetici, con effetti positivi nel ridurre i livelli di paratormone (PTH). L'unico calcimimetico clinicamente adoperato è il cinacalcet il cui uso è limitato ai pazienti in dialisi (peritoneale ed extracorporea).

Descriviamo il caso clinico di una donna caucasica di 82 anni con insufficienza renale cronica e iperparatiroidismo secondario resistente alle terapie abituali, in terapia conservativa, alla quale è stato prescritto dall'endocrinologia della nostra struttura, il cinacalcet (off-label).

Inizialmente abbiamo riscontrato un peggioramento degli indici di funzione renale secondari agli effetti del farmaco sul bilancio idrosalino. Aumentando l'intake di acqua e di sale abbiamo assistito alla riduzione e successiva stabilità degli esami ematochimici. Il cinacalcet è stato efficace nel controllare i livelli di ormone paratiroideo ed ha significativamente contribuito al raggiungimento di un ottimale bilancio calcio-fosforo. Alla luce di questi dati, non ci sono dubbi nel dover prendere in considerazione l'uso di tale farmaco anche negli stadi più precoci dell'insufficienza renale cronica.

Parole chiave: cinacalcet, iperparatiroidismo secondario, terapia conservativa

## The use of Cinacalcet in chronic kidney disease: a case report

Secondary Hyperparathyroidism is an important concurrent cause of cardiovascular and osteo-articular events, as well as, high morbidity and mortality for patients suffering from chronic kidney disease in conservative therapy and dialysis. The usual therapies, such as the vitamin D active metabolites and the phosphate binders did not always demonstrate effective in SHP control. New drugs, such as the calcimimetics, are available, resulting beneficial in highly reducing PTH levels. The only calcimimetic drug clinically used is cinacalcet, whose use is planned only in patients undergoing dialysis (peritoneal and extracorporeal).

We describe the clinical case of a caucasian woman of 82 yrs old, with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism resistant to usual therapies, in conservative treatment, which is prescribed cinacalcet (off-label).

At first we found a worsening of the indices of renal function secondary to the effects of the drug on the hydrosaline balance. Increasing the hydrosaline intake we have seen the reduction and the subsequent

stability of exams. Cinacalcet was effective in controlling the levels of parathyroid hormone and has contributed significantly to the achievement of optimal calcium-phosphorus balance. In view of these data, there is no doubt in taking in consideration the use of this drug also in the earliest stages of IRC.

Key words: cinacalcet, conservative therapy, secondary hyperparathyroidism

## Introduzione

L'iperparatiroidismo Secondario (IPS) è un'importante concausa di eventi cardiovascolari ed osteo-articolari, nonché di elevata morbilità e mortalità nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) in terapia conservativa e sostitutiva.

I meccanismi patogenetici dell'IPS, ancora non del tutto noti, includono: la riduzione dei livelli di vitamina D attiva e la resistenza ai suoi effetti (per una ridotta espressione recettoriale); l'ipocalcemia e la ridotta sensibilità delle cellule paratiroidi al calcio (per una ridotta espressione del sensore del Ca); la resistenza al paratormone (PTH) da parte dello scheletro; l'acidosi metabolica.

Le terapie abitualmente utilizzate, quali i metaboliti attivi della vitamina D ed i chelanti del fosforo, non si sono dimostrati sempre efficaci nel controllo dell'IPS.

Recentemente si sono resi disponibili nuovi farmaci, tra cui i calcio-mimetici, che sono risultati utili nel ridurre significativamente i livelli di PTH, con un ottimo controllo del prodotto calcio x fosforo.

L'unico calcio-mimetico utilizzato clinicamente è il cinacalcet; il suo utilizzo è previsto esclusivamente nei pazienti in dialisi, peritoneale ed extracorporea.

Non sono ancora presenti in letteratura studi sull'efficacia e la sicurezza del cinacalcet nei pazienti in terapia conservativa, così come nei pazienti con IPS persistente post-trapianto renale.

## Caso clinico

Donna caucasica di 82 anni, con storia clinica di ipertensione arteriosa riscontrata per la prima volta all'età di 50 anni, carcinoma mammario all'età di 56 anni trattato con mastectomia radicale della mammella destra e svuotamento linfonodale del cavo ascellare omolaterale; all'ecografia dell'apparato urinario presenza di un quadro di malattia multi-cistica renale.

La paziente si è rivolta al nostro ambulatorio di Dialisi Peritoneale e pre-dialisi per la prima volta nel 2008. Esami in ingresso: creatininemia 2.1 mg/dl, azotemia 113 mg/dl, GFR epi 22 mL/min, calcemia 10.5 mg/dl, fosforemia 3.7 mg/dl, PTH 317 pg/ml, emoglobina 13,6 gr/dl, sodiuria 117 mmol/24H. La terapia domiciliare praticata dalla paziente comprendeva calcitriolo 0.25 mcg a giorni alterni.

Nel 2009 presentava una creatininemia di 2.4 mg/dl ed un PTH di 492 pg/ml, calcemia 10.6 mg/dl, sodiuria 134 mmol/24H; si aumentava il calcitriolo a 0.50 mcg a giorni alterni.

Ad aprile 2010 la creatinina della paziente era 2,6 mg/dl, il PTH 280 pg/ml, la calcemia 10.8 mg/dl, la fosforemia 3.3 mg/dl e la sodiuria 116 mmol/24H.

A dicembre 2010, con una creatininemia di 2.9 mg/dl, una calcemia di 10.4 mg/dl, una fosforemia sempre nella norma ed un PTH di 457 pg/ml, si decideva di sospendere il calcitriolo e di introdurre il paracalcitolo al dosaggio di 1 mcg al giorno.

Nei mesi successivi la funzione renale subiva un peggioramento ingravescente senza alcuna motivazione apparente; ad inizio 2011 la creatininemia era infatti 4 mg/dl, la calcemia 11.1 mg/dl, la fosforemia 4.5 mg/dl ed il PTH 358 pg/ml. Per il persistere di elevati valori di calcemia si provvedeva alla sospensione del paracalcitolo.

Nel 2012, a seguito del riscontro di valori in ascesa di PTH e calcemia (PTH 1300 pg/ml - Ca 11 mg/dl), con riferiti dolori ossei ed anemia, la paziente veniva sottoposta ad ecografia paratiroidea con successiva consulenza endocrinologica. Sebbene l'ecografia risultasse negativa per carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo terziario e la paziente fosse in terapia conservativa, veniva posta indicazione al trattamento con calcio-mimetico, pertanto la paziente iniziò l'assunzione di cinacalcet 30 mg al giorno.

Nel 2013 in concomitanza dell'inizio della terapia con cinacalcet, la creatininemia continuava la sua ascesa arrivando ad un valore di 5 mg/dL; anche la sodiuria della paziente era aumentata con valori di 177 - 200 mEq/24 ore; veniva quindi raccomandato di incrementare l'introito idrico giornaliero per riscontro di disidratazione all'esame bioimpedenziometrico; successivamente la paziente veniva monitorata quotidianamente presso il proprio domicilio (valutando il diario pressorio ed il peso corporeo) e mensilmente presso il nostro ambulatorio (con esami ematochimici e con l'esame bioimpedenziometrico).

Nei primi mesi del 2014 si assisteva ad una riduzione dei valori di creatininemia (circa 2 mg/dl) ed alla normalizzazione dei livelli di calcemia e di PTH. La bioimpedenziometria risultava ai limiti superiori della norma (BCM+1.2 Lt) e la sodiuria era di circa 120 mEq/24H.

A dicembre 2014, data del nostro ultimo controllo, tutti i parametri metabolici si mantenevano stabili; questo ci ha permesso di continuare la terapia con il calcio-mimetico.

## Discussione

Il recettore sensibile al calcio, o CaSR, appartiene alla superfamiglia dei recettori associati alle proteine G ed è codificato da un gene posizionato sul cromosoma 3q21.1; tale recettore è attivato da numerosi agonisti (cationi inorganici, cationi organici, polipeptidi basici, aminoacidi ed antibiotici aminoglicosidici) ed è espresso a livello di numerosi tipi cellulari (cellule paratiroidee, cellule C della tiroide, cellule tubulari renali, cellule epiteliali intestinali, osteoblasti, osteoclasti etc.). A livello renale, il recettore CaSR è espresso in quasi tutti i distretti nefronici (ma soprattutto nei tubuli prossimali) e la sua attivazione influenza non solo il trasporto del calcio (inibendone il riassorbimento) ma anche quello del sodio e dell'acqua, riducendoli entrambi [1].

Inoltre il calcio, così come il magnesio, attivando il CaSR, inibisce l'effetto della vasopressina/ADH sul dotto collettore [1] [2] (full text). Questi effetti potrebbero spiegare l'iniziale incremento della creatininemia in concomitanza con l'inizio della terapia con calcio-mimetico: infatti l'aumentata sodiuria determina deplezione idrosalina e conseguente emoconcentrazione. Si è dunque ottenuto un miglioramento degli indici di funzionalità renale incrementando l'introito idrosalino giornaliero e tenendo sotto stretto controllo le variazioni di pressione arteriosa e peso corporeo. Il cinacalcet ha agito inoltre efficacemente sul bilancio calcio-fosforo, facendo rientrare i valori di paratormone nel range consentito per la patologia renale [3] normalizzando i valori di calcemia.

Numerosi studi hanno dimostrato e confermato l'efficacia del calcio-mimetico nel controllo dell'iperparatiroidismo secondario, sia attraverso un meccanismo rapido che attraverso un meccanismo più lento. Inizialmente si ha un diminuito rilascio delle molecole di PTH già sintetizzate e conservate nei granuli secretivi delle cellule paratiroidee e successivamente si ha una diminuita sintesi dell'ormone stesso [4] (full text). Interessanti sono i risultati di alcuni

studi che suggeriscono come questi farmaci siano in grado di inibire la progressione della fibrosi glomerulare e interstiziale e la precipitazione dei sali di calcio nell'interstizio renale, evento sicuramente correlato alla progressione della malattia renale [5] (full text) [6].

I calcio-mimetici sembrano inoltre ridurre l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi seppure a livello sperimentale. Questi farmaci permettono di controllare meglio e con minori effetti collaterali anche forme avanzate di iperparatiroidismo secondario ma non è stato ancora definito un algoritmo terapeutico condiviso.

Alla luce di questi dati era indubbio pensare all'uso di tale farmaco in fasi più precoci dell'IPS. Esistono però per il momento pochissimi dati al riguardo provenienti da studi di breve durata effettuati su esigui campioni di pazienti [7].

In considerazione dei pochi effetti collaterali riportati, quali disturbi gastroenterici ed ipocalcemia (solo raramente sintomatica), se confermato da studi multicentrici e/o con un maggiore follow-up, l'uso del cinacalcet potrebbe essere esteso anche alle fasi iniziali della malattia renale cronica, contribuendo probabilmente ad un miglior controllo del bilancio calcio/fosforo. Certamente le sue potenziali applicazioni andranno studiate valutandone le potenziali interferenze con altri sistemi cellulari, dove le sue funzioni sono ancora poco note, e con altri farmaci frequentemente in uso nel paziente nefropatico.

---

## Bibliografia

[1] Ba J, Friedman PA Calcium-sensing receptor regulation of renal mineral ion transport. *Cell calcium* 2004 Mar;35(3):229-37

[2] Ba J, Brown D, Friedman PA et al. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-inhibitable proximal tubule phosphate transport. *American journal of physiology. Renal physiology* 2003 Dec;285(6):F1233-43 (full text)

[3] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease <http://www.kidney-international.org>.

[4] Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the

trans acting factor AUF1. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Jan;17(1):107-12 (full text)

[5] Ogata H, Ritz E, Odoni G et al. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Apr;14(4):959-67 (full text)

[6] Pattaragarn A, Fox J, Alon US et al. Effect of the calcimimetic NPS R-467 on furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat. *Kidney international* 2004 May;65(5):1684-9

[7] Charytan C, Coburn JW, Chonchol M et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Jul;46(1):58-67