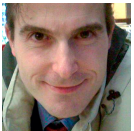


IN DEPTH REVIEW

Terapia medica delle forme nefrolitiasiche associate ad iperparatiroidismo primitivo: nuove prospettive per l'utilizzo dei calcio-mimetici?



Simone Brardi¹, Roberto Ponchietti², Ennio Duranti³

(1) U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Donato, Arezzo

(2) Professore Ordinario di Urologia, Università di Siena

(3) Direttore U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Donato, Arezzo

Corrispondenza a: Dott. Simone Brardi; via Fiorentina, 314 - 52100 Arezzo (AR); Cell: +39 338 6115577 ; Fax: +39 0575 380253; E-mail: sibrardi@gmail.com

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease involving a broad range of alterations of calcium homeostasis, sustained by parathyroid hormone (PTH) levels that are clearly abnormal. The anomalies directly associated with hyperparathyroidism are nephrolithiasis and fibrocystic bone disease. Since PHPT resolves when abnormal parathyroid tissue is removed, surgery is clearly the only definitive approach to this type of hyperparathyroidism. However there are large subgroups of patients for whom medical therapy should be considered instead of surgery. Pharmacological therapy consists largely of bisphosphonates, or calcimimetics such as cinacalcet. Recent preliminary data suggests however that cinacalcet could also be effective in the specific group of patients with primary hyperparathyroidism associated with nephrolithiasis. Finally, since cinacalcet reduces calcemia in most PHPT patients without improving bone mass, whereas bisphosphonates and especially alendronate improve bone mass, it could make sense to combine the two drugs in PHPT patients with concomitant bone loss and possibly nephrolithiasis who cannot or do not wish to undergo surgery.

Parole chiave: cinacalcet, iperparatiroidismo primitivo, nefrolitiasi, terapia medica

Nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: focus on calcimimetics

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease involving a broad range of alterations of calcium homeostasis, sustained by parathyroid hormone (PTH) levels that are clearly abnormal. The anomalies directly associated with hyperparathyroidism are nephrolithiasis and fibrocystic bone disease. Since PHPT resolves when abnormal parathyroid tissue is removed, surgery is clearly the only definitive approach to this type of hyperparathyroidism. However there are large subgroups of patients for whom medical therapy should be considered instead of surgery. Pharmacological therapy consists largely of bisphosphonates, or calcimimetics such as cinacalcet. However, recent preliminary data suggests that cinacalcet could also be effective in the specific group of patients with primary hyperparathyroidism associated with nephrolithiasis. Finally, since cinacalcet reduces calcemia in most PHPT patients without improving bone mass, whereas bisphosphonates and especially alendronate improve bone mass, it could make sense to

combine the two drugs in PHPT patients with concomitant bone loss and possibly nephrolithiasis who cannot or do not wish to undergo surgery.

Key words: cinacalcet, medical therapy, nephrolithiasis, primary hyperparathyroidism

Introduzione

L'iperparatiroidismo primitivo è una malattia caratterizzata da un ampio spettro di alterazioni dell'omeostasi del calcio, sostenute da livelli di paratormone francamente elevati od ai limiti superiori dell'intervallo di normalità, che possono variare da forme severe e sintomatiche di ipercalcemia (definite crisi paratiroidiche) alle forme normocalcemiche [1] (full text) [2]. Riconosciuto come uno dei più comuni disordini endocrini, con una prevalenza di 1-4 per 1000 individui, si verifica a qualunque età anche se è di più facile riscontro nella popolazione post-menopausale femminile ed in una percentuale di casi variabile tra l'85 ed il 90% è causato da un adenoma paratiroideo isolato, altrimenti da una iperplasia diffusa di tutte le ghiandole mentre il carcinoma è raro e si verifica in meno dell'1% dei casi [3] [4].

Le diverse varianti cliniche di iperparatiroidismo primitivo con nefrolitiasi

La più comune forma di manifestazione clinica dell'iperparatiroidismo primitivo è poi l'asintomatica termine questo che è stato introdotto per definire pazienti che mancano di evidenti segni e sintomi riferibili all'aumento della calcemia e/o del paratormone ed infatti in questa forma l'ipercalcemia è blanda ed il livello del PTH è solo moderatamente accresciuto [5]. Con il tempo tuttavia alcuni dei pazienti affetti dalla forma asintomatica possono sviluppare le manifestazioni cliniche della forma classica di iperparatiroidismo primitivo sintomatica [2] generalmente caratterizzata da concentrazioni di calcio sierico di 1 mg/dl o più al di sopra del range di normalità [6]. Nella forma classica sono presenti segni e sintomi che riflettono l'effetto combinato dell'elevazione del paratormone e dell'ipercalcemia: la nefrolitiasi e la malattia ossea (ovvero l'osteite fibrosa cistica) l'anoressia, la nausea, la costipazione, la polidipsia e la poliuria [2]. La nefrolitiasi è presente infine anche nella forma di iperparatiroidismo di più recente riscontro che è quella normocalcemia. Soltanto nel 2009 è stato riconosciuto questo fenotipo nel quale i livelli di paratormone sono elevati ma la calcemia è normale [7]. Per porre comunque la diagnosi è necessario escludere possibili cause secondarie di iperparatiroidismo quali: deficit di 25-idrossivitamina D, riduzione della clearance della creatinina; impiego di farmaci quali idroclorotiazide e sali di litio; ipercalcemia idiopatica; disordini gastrointestinali legati a sindromi da malassorbimento [8] con i livelli di calcemia (totale e ionizzata) normali. Si è ritenuto che l'iperparatiroidismo primitivo normocalcemicico fosse una forma frusta ovvero una forma iniziale nella quale livelli elevati di paratormone precedono la comparsa di valori di franca ipercalcemia, tuttavia in un uno studio osservazionale condotto su 37 pazienti affetti da questa specifica forma, meno del 20% del totale dei pazienti è divenuto ipercalcemicico durante il periodo di osservazione mentre alcuni pazienti persistentemente normocalcemicici hanno comunque sviluppato calcolosi renale, ipercalcemia, perdita di massa ossea e fratture [9]. La nefrolitiasi rimane la più comune complicanza dal momento che è presente nel 15-20% circa dei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo ipercalcemicico [10] ed anche la forma normocalcemicica appare gravata da una simile prevalenza di nefrolitiasi (pari, nel lavoro di Amaral et al., al 18,2%) [11] (full text). È descritta infine la presenza di nefrolitiasi subclinica pure nei pazienti affetti dalla forma asintomatica ed infatti nefrocalcinosi e nefrolitiasi subcliniche sono più comuni

nei pazienti affetti da iperparatiroidismo [12] come dimostra una rassegna di 271 ecografie renali eseguite in pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo asintomatico, confermato chirurgicamente, nella quale la prevalenza di calcoli renali riscontrati nell'ecografia eseguita sei mesi prima della paratiroidectomia risultò significativamente più alta che nei soggetti confrontabili per età sottoposti ad esame ecografico renale per altre ragioni [13].

La maggior parte delle formazioni litiasiche rinvenute nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo risultano composte di ossalato di calcio ed in caso di urine leggermente alcaline, da fosfato di calcio [14]. In questo contesto l'iperparatiroidismo presente nel 35-40% dei pazienti rappresenta un fattore predisponente alla formazione di tali calcoli [15]. Nonostante ciò tuttavia l'escrezione urinaria di calcio per grammo di creatinina non differenzia necessariamente i pazienti iperparatiroidici primitivi che risultano affetti da nefrolitiasi da quelli che non lo sono [16] (full text) Infatti in lavori scientifici sul profilo biochimico dei pazienti con iperparatiroidismo [16] (full text) [17], l'iperparatiroidismo venne riscontrata soltanto nel 39% del totale dei pazienti esaminati e solo il 29% di quelli con iperparatiroidismo presentava nefrolitiasi associata [2]. Non è chiaro quindi per quale motivo alcuni pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo, sia normo che iperparatiroidico, incorrano nella nefrolitiasi ed altri no anche se è verosimile che le cause siano da ricercare nella complessità dei fattori che determinano la formazione dei calcoli renali. L'escrezione urinaria di calcio è infatti soltanto uno degli almeno sei fattori di rischio urinari capaci di determinare la sovrassaturazione urinaria dei sali di calcio che conduce alla formazione dei calcoli renali. Fattori capaci di contribuire alla formazione dei calcoli di ossalato di calcio nell'iperparatiroidismo primitivo comprendono infatti oltre all'iperparatiroidismo: iperossaluria, ipocitraturia, fattori di rischio dietetici come un basso introito di calcio, un alto introito alimentare di ossalato, un alto introito proteico animale (capace di accrescere l'escrezione urinaria di acido urico e di abbassare il pH delle stesse urine riducendo nel contempo l'escrezione urinaria di citrati), un alto consumo di sale, un basso apporto di liquidi ed un'alta concentrazione sierica di calcitriolo la quale ultima, causata dalla stimolazione da parte del paratormone della idrossilazione renale della 25 idrossivitamina D può contribuire sia all'iperparatiroidismo che alla formazione dei calcoli renali [15] [18] [17] [1] (full text).

Ciò che predispone i pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo a formare calcoli renali non è quindi noto [1] (full text) ma dal momento che le concentrazioni di calcio sieriche sono sotto significativo controllo genetico negli individui normali [19] [20] e sono poi mantenute entro uno stretto range attraverso il paratormone (Figura 1), è possibile che uno specifico ruolo nella genesi delle forme di iperparatiroidismo primitivo associate a nefrolitiasi sia svolto proprio dal polimorfismo di tre singoli nucleotidi nell'esone 7 del gene per il recettore sensibile al calcio (CASR) [21] che si sono dimostrati predittori delle concentrazioni di calcio sieriche nella normale popolazione caucasica sia individualmente che in combinazione aplotipo [22] [23] [24] come confermato dallo studio clinico di Scillitani et al. [25] che ha dimostrato come i pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo portatori dell'aplotipo AGQ siano a più grande rischio di sviluppare calcoli renali.

Le terapie dell'iperparatiroidismo con e senza nefrolitiasi

Dal momento che l'iperparatiroidismo primitivo è risolto quando il tessuto paratiroide anormale è rimosso è chiaro che la chirurgia è il solo definitivo approccio [1] (full text). Per questo i pazienti affetti dalla forma sintomatica (in particolare con nefrolitiasi ed iperparatiroidismo sintomatico) dovrebbero essere sottoposti alla chirurgia paratiroidea che è la sola terapia definitiva. La paratiroidectomia è infatti una efficace terapia che riduce il rischio di nefrolitiasi, migliora la massa ossea e può ridurre il rischio di fratture. In particolare studi

osservazionali riportano una marcata riduzione dell'attività di formazione di calcoli renali dopo paratiroidectomia efficace [26] [27] (full text). Nel corso di un monitoraggio clinico della durata di 10 anni tutti i pazienti con storia di nefrolitiasi non sottoposti a paratiroidectomia sono andati incontro ad una progressione della malattia [27] (full text). Per tutto quanto sopra il riscontro anamnestico di nefrolitiasi nel contesto di una forma di iperparatiroidismo primitivo è ritenuto una chiara indicazione chirurgica. Nel caso di iperparatiroidismo primitivo asintomatico è necessario invece porre una distinzione tra coloro che non mostrano progressione della malattia per i quali la chirurgia non è quindi mandatoria e coloro che invece vanno incontro ad una progressione verso qualcuno degli aspetti clinici della forma sintomatica (ovvero ipercalcemia, ipercalciuria, malattia ossea e o nefrolitiasi) e che possono quindi trarre beneficio dal trattamento chirurgico [28] (Tabella 1).

Per identificare i soggetti affetti dalla forma asintomatica di candidabili alla chirurgia sono stati poi individuati una serie di criteri che includono la dimostrazione di nefrolitiasi o nefrocalinosi mediante le classiche metodiche d'immagine (ecografia, radiografia o Tc) [6].

Per quanto riguarda infine i pazienti affetti dalla forma normocalcemica ci sono a tutt'oggi dati insufficienti per definire specifiche linee guida terapeutiche anche se nella pratica clinica quelli sintomatici (cioè affetti da nefrolitiasi o chiaro coinvolgimento scheletrico) dovrebbero esser sottoposti a terapia chirurgica così come raccomandato per i pazienti affetti dalla forma classica, sintomatica. Quelli invece che sono affetti da una forma asintomatica di iperparatiroidismo primitivo normocalcemico potrebbero comunque sviluppare una specifica sintomatologia e pertanto richiedono un costante monitoraggio al fine di individuare

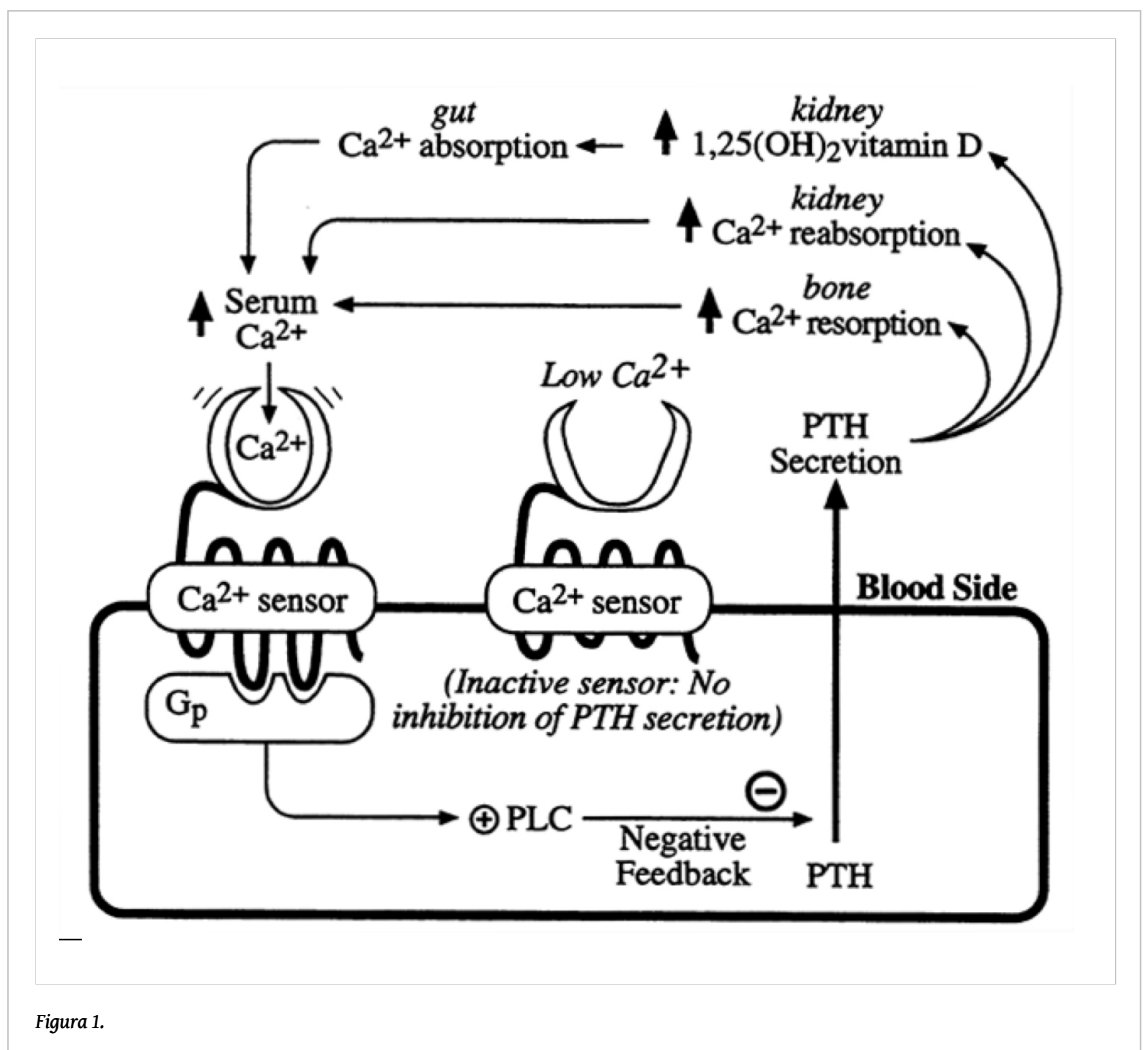


Figura 1.

qualche forma di progressione della malattia stessa che potrebbe portare all'indicazione chirurgica [6].

Laddove tuttavia la chirurgia non sia raccomandata è comunque appropriato porre in atto misure di supporto e preventive, insieme ad un adeguato monitoraggio comprensivo di valutazioni, almeno annuali, di calcemia e creatininemia e biennali mirate ad escludere alterazioni della densità ossea mentre la presenza di una possibile nefrocalcinosi ovvero di una forma silente di nefrolitiasi dovrebbe esser esclusa, almeno al momento della diagnosi iniziale, mediante esame ecografico renale od altra metodica d'immagine [6].

Tra le misure di prevenzione si raccomanda poi di evitare i fattori che possono aggravare l'ipercalcemia astenendosi dall'utilizzo di diuretici tiazidici e o sali di litio nonché da prolungati periodi di immobilizzazione od inattività. Si consiglia quindi di svolgere attività fisica al fine di minimizzare il riassorbimento osseo, incrementare l'introito di liquidi al fine di ridurre il rischio di formare calcoli renali, mantenendo nel contempo un moderato introito calcico (1000 mg die). Una dieta a ridotto apporto di calcio può infatti incrementare la produzione di paratormone e può aggravare la malattia ossea associata [29] [6] fatta eccezione per quei pazienti con elevati livelli di calcitriolo sierico nei quali un introito di calcio di 1000 mg die ha dimostrato di esacerbare ipercalcemia ed ipercalciuria motivo per cui in tali soggetti appare più raccomandato un apporto calcico < 800 mg die [30] [6].

In aggiunta a quanto detto esistono alcuni ampi sottogruppi di pazienti per i quali è necessario prendere in considerazione una terapia medica alternativa alla predetta chirurgia ed in particolare:

1. pazienti che rispondono ai criteri per la chirurgia ma che sono inadatti a praticarla o che semplicemente la rifiutano.
2. pazienti con iperparatiroidismo primitivo refrattario dopo paratiroidectomia.
3. pazienti che sono asintomatici e che perciò non vogliono sottoporsi a trattamento chirurgico pur se ne potrebbero trarre beneficio [31] (full text) [6].

I farmaci che possono esser utilizzati includono principalmente i bifosfonati che inibiscono il riassorbimento dell'osso e possono incrementare la densità ossea abbassando nel contempo la concentrazione ematica ed urinaria di calcio ed i calcio-mimetici, quale il cina-calcet, che agiscono come attivatori del calcium sensing receptor sia a livello paratiroideo che a livello renale ed in tal modo sono in grado di indurre una soppressione della secrezione paratiroidea e così di ridurre la calcemia, aumentando nel contempo la fosforemia [6].

I bifosfonati sono potenti inibitori del riassorbimento osseo e potrebbero esser utili per accrescere una deficitaria massa ossea in pazienti che non vengano sottoposti a parati-

Tabella 1. Indicazioni per la chirurgia paratiroidea in corso di monitoraggio

Parametro	2013
Calcemia (> del limite superiore della normalità)	> 1 mg/dL (>0.25 mmol/L)
Coinvolgimento osseo	A) T-score <-2.5 al rachide lombare, anca, collo del femore, o terzo distale del radio; oppure significativa riduzione della massa ossea
	B) Dimostrazione di fratture vertebrali
Coinvolgimento renale	A) Clearance della creatinina < 60 ml/min
	B) Riscontro di calcoli renali

Tabella redatta secondo le indicazioni riportate in: Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561.

roidectomy come dimostrato da un piccolo numero di studi nei quali l'alendronato fu somministrato a pazienti con blando iperparatiroidismo primitivo per uno o due anni nel corso dei quali si riscontrò un incremento della densità ossea al femore ed al rachide ma non al radio. In almeno due di questi studi si osservarono altresì in modo transitorio piccoli incrementi del paratormone e piccole diminuzioni della calcemia e dell'escrezione urinaria di calcio nel primo mese di terapia cui fece seguito il ritorno degli stessi parametri ai valori di partenza nei successivi due anni di osservazione.

[32] (full text) [33] [34] [35]. In sostanza, i bifosfonati si sono dimostrati in grado di eguagliare l'incremento della massa ossea riscontrato dopo paratiroidectomia anche se ci sono preoccupazioni circa gli effetti avversi a lungo termine legati al loro uso. L'iperparatiroidismo primitivo tuttavia è una forma patologica cronica e ci sono preoccupazioni circa gli effetti avversi a lungo termine legati all'uso dei bifosfonati [6] [3] [4].

Anche gli agenti calcio-mimetici, quale il cinacalcet idrocloruro, agiscono come attivatori del calcium sensing receptor sia a livello paratiroideo che a livello renale ed in tal modo sono in grado di indurre una soppressione della secrezione e sintesi del paratormone con conseguente riduzione della calcemia ed aumento o riduzione della fosforemia a seconda, rispettivamente, della presenza od assenza di reni funzionanti [36] [37] (full text) [38].

Il cinacalcet, utilizzato per trattare l'iperparatiroidismo secondario in corso di insufficienza renale, può esser utilizzato per l'ipercalcemia nel cancro paratiroideo e per il trattamento delle forme severe di ipercalcemia nei pazienti che non possano praticare la paratiroidectomia. Il cinacalcet riduce infatti la calcemia nella maggioranza dei pazienti come dimostra, ad esempio, una sperimentazione di un anno nella quale 78 pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo furono assegnati a cinacalcet od a placebo con il risultato che la terapia con cinacalcet normalizzò la calcemia nel 73% dei pazienti e le concentrazioni di paratormone si ridussero del 7,5 % senza variazioni nella densità della massa ossea e nell'escrezione urinaria di calcio nelle urine delle 24 ore [39]. Gli stessi risultati furono confermati in un monitoraggio condotto per un maggior intervallo temporale [40]. Il cinacalcet può quindi esser utilizzato per normalizzare la calcemia in pazienti sintomatici per ipercalcemia che non possano o non vogliano sottoporsi alla paratiroidectomia. In ogni caso, tenendo conto del fatto che il tasso di successo della tecnica chirurgica è minore del 100% e varia largamente tra i vari centri, cinacalcet può esser considerato una valida alternativa alla chirurgia anche in quei pazienti che presentino persistente ipercalcemia dopo uno o più interventi chirurgici [41] [31] (full text). A riguardo degli effetti di cinacalcet sulla calciuria osserviamo più in dettaglio che se nel lavoro di Peacock et al. [39], nei pazienti trattati la calciuria si riduceva sia nelle urine del primo mattino che in quelle delle 24 ore, tale differenza appariva statisticamente significativa soltanto per il dato relativo alle urine del primo mattino. È verosimile che alla base di tale comportamento vi sia la complessità del meccanismo d'azione del cinacalcet che da un lato determina un incremento della calciuria (attraverso l'attivazione dei recettori sensibili al calcio situati a livello tubulare renale) ma dall'altro bilancia tale effetto con la concomitante riduzione dei livelli del paratormone e quindi della calcemia che diminuisce il carico di calcio filtrato e di questo ne è prova lo studio di Crockett et al. laddove si riscontrò che il cinacalcet riduceva i livelli di paratormone normalizzando la calcemia senza incrementare l'escrezione urinaria di calcio [31] (full text) [42]. Il fatto poi che la riduzione della calciuria nelle urine del primo mattino non venisse riscontrata nelle urine delle 24 ore potrebbe esser dovuto al fatto che la calciuria sulle urine delle 24 ore riflette una componente legata all'assorbimento intestinale di calcio che sembra accresciuto nei pazienti iperparatiroidici formanti calcoli [43].

Altri possibili approcci farmacologici, comprendono la terapia estroprogestinica che sebbene riduca il riassorbimento osseo nelle donne in post menopausa affette da iperpa-

ratiroidismo primitivo è però gravata dall'incremento del rischio di cancro alla mammella, ictus e coronaropatia. Anche il raloxifene è un modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni per il quale mancano tuttavia dati più consistenti relativi all'impiego nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo [6]. Dal momento che i pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo hanno una più alta prevalenza di insufficienza di vitamina D (proprio a causa dell'elevazione del paratormone che incrementa la conversione di 25 idrossivitamina D a 1,25 diidrossivitamina D ovvero l'idrossilazione renale della 25 idrossivitamina D) [4] in tutti i pazienti dovrebbe esser misurata la vitamina D 25 idrossilata e questa dovrebbe esser somministrata laddove carente (ovvero laddove i livelli di vitamina D 25 idrossilata siano ≤ 20 ng/ml od a 50 nmol/l) [44] [45]. L'inadeguatezza della vitamina D si può infatti associare a più alti livelli di paratormone dopo paratiroidectomia e ad un più elevato rischio di sindrome dell'osso affamato dopo la stessa chirurgia [46] [47]. Tuttavia la supplementazione di vitamina D può peggiorare l'ipercalcemia e l'ipercalciuria [48] ed indipendentemente dalla dose di vitamina D somministrata particolare attenzione deve esser esercitata in quegli individui con deficit di vitamina D la cui escrezione urinaria di calcio è nel range superiore della normalità o francamente elevata dal momento che una volta che questi individui siano stati portati a valori adeguati di vitamina D i loro livelli urinari di calcio possono crescere velocemente incrementando il rischio di formare calcoli renali [6]. In ultima analisi, in linea con le raccomandazioni del quarto workshop internazionale sull'iperparatiroidismo primitivo asintomatico, osserviamo che la terapia farmacologica dell'iperparatiroidismo primitivo può esser basata sullo specifico reperto clinico associato ricorrendo elettivamente al cinacalcet per i pazienti la cui primaria indicazione per la chirurgia sia rappresentata da una sintomatica o severa ipercalcemia, soprattutto laddove la massa ossea sia normale [44] [49] [49].

Per gli individui che invece hanno come primaria indicazione per la chirurgia l'osteoporosi ed il rischio di fratture appare invece d'elezione l'impiego dei bifosfonati. Qualora infine non vi sia la necessità di migliorare la densità ossea o di abbassare la calcemia ci si può astenere dall'impiego di farmaci limitandosi alle predette misure di supporto e prevenzione che appaiono comunque indicate anche per i pazienti da sottoporre alla predetta terapia farmacologica [6] [49] [44].

Recenti evidenze sull'impiego del cinacalcet nelle forme nefrolitiasiche associate all'iperparatiroidismo primitivo

Recentemente sono emersi dati preliminari che potrebbero avvalorare l'utilizzo del cinacalcet in pazienti con iperparatiroidismo primitivo sia ipercalcemico che normocalcemico e nefrolitiasi associata che non vogliano o non possano sottoporre a trattamento chirurgico ovvero che siano affetti da una forma di iperparatiroidismo primitivo refrattaria allo stesso trattamento chirurgico.

In un nostro lavoro scientifico [50] (full text) 10 pazienti, affetti da nefrolitiasi attiva, associata ad iperparatiroidismo primitivo sia ipercalcemico che normocalcemico, furono indirizzati, in maniera casuale, a citrato di potassio ed allopurinolo, in associazione temporanea a cinacalcet. Il dosaggio del cinacalcet fu tarato individualmente per normalizzare il paratormone mantenendo valori adeguati di calcemia. Tutti i pazienti furono sottoposti alla medesima dieta (iposodica, normocalcica, a ridotto apporto di ossalato e di proteine) con aumento dell'idratazione. Dopo un primo periodo di osservazione di 10 mesi, per un secondo periodo della stessa durata, laddove mancante, fu associato cinacalcet alla terapia già impiegata ovvero, se già in uso, venne sospeso, proseguendo soltanto con la restante terapia. Al termine del periodo di osservazione con cinacalcet si riscontrò, per entrambe le varianti

di iperparatiroidismo, una riduzione statisticamente significativa del numero complessivo delle formazioni litiasiche e del diametro della formazione litiasica di maggiori dimensioni sia verso il dato all'arruolamento che verso quello del periodo senza cinacalcet. Tali riduzioni del numero e delle dimensioni delle formazioni litiasiche ottenute con l'impiego del cinacalcet risultarono poi associate ad una riduzione statisticamente significativa della calcemia e del paratormone e da un aumento statisticamente significativo della fosforemia (il paratormone inibisce il riassorbimento tubulare del fosforo e quindi ne aumenta l'escrezione urinaria) e del pH urinario sulle urine del primo mattino (livelli elevati di paratormone determinano una iniziale e transitoria acidosi renale che è poi controbilanciata da un pronto incremento dell'escrezione acida netta e dalla liberazione di basi alcaline di origine riassorbitiva ossea) ma non vennero riscontrate variazioni statisticamente significative della calciuria [31] (full text) [51] (full text) (Figura 2).

Che non ci si dovessero aspettare significative variazioni della calciuria indotte dal cinacalcet era comunque prevedibile per il meccanismo di azione dei calcio mimetici che agiscono come attivatori allosterici dei recettori per il calcio incrementando la sensibilità di questi ultimi agli ioni di calcio. Come già accennato precedentemente a livello tubulare renale l'attivazione dei recettori sensibili al calcio conduce ad una riduzione del riassorbimento del calcio e quindi ad un aumento della calciuria che appare però controbilanciato, nella maggior parte dei pazienti, dal simultaneo decremento del paratormone e dei livelli sierici di calcio indotti dalla stessa terapia con il calcio mimetico [31] (full text). L'escrezione frazionale di calcio dipende infatti dall'interazione tra carico filtrato e riassorbimento tubulare ed il cinacalcet agisce su entrambi i parametri, riducendo il primo, attraverso una

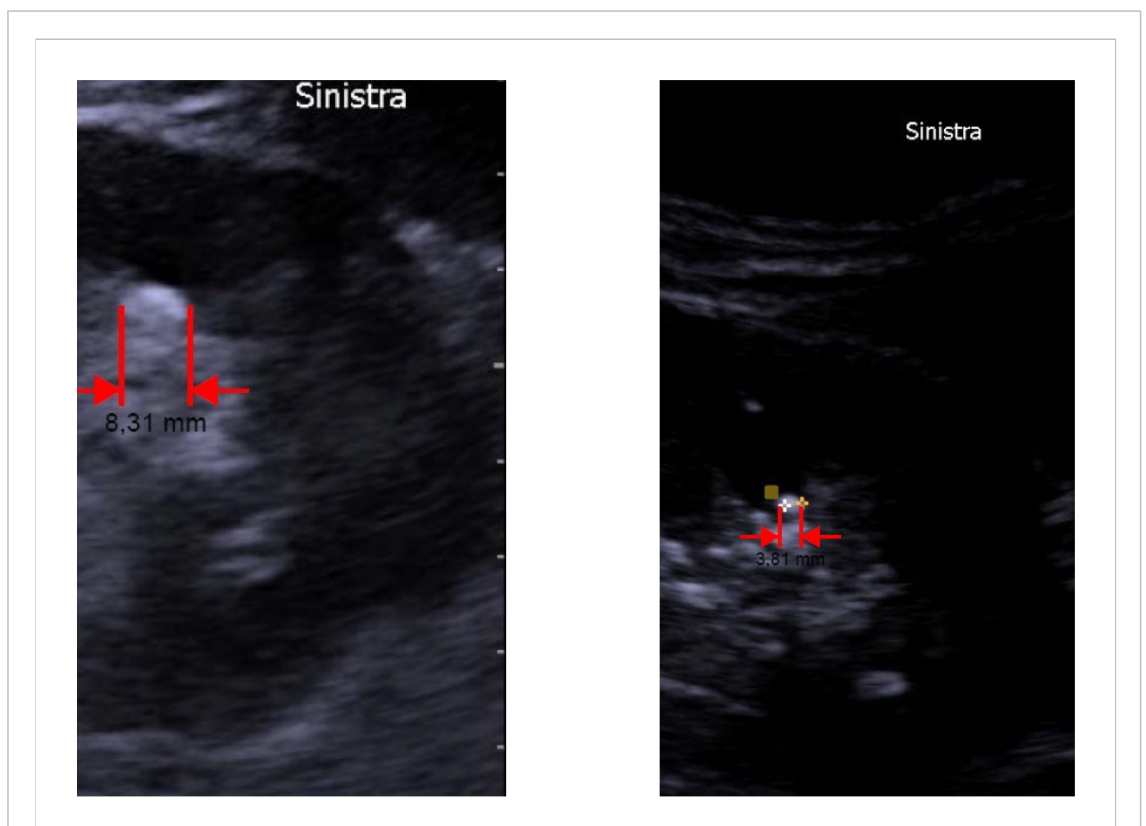


Figura 2.
Effetto del cinacalcet sulle formazioni litiasiche nelle forme associate ad iperparatiroidismo

Variazioni dimensionali di una stessa formazione litiasica in sede caliceale superiore a sinistra, prima (diametro massimo 8,31 mm) e dopo (diametro massimo 3,81 mm) somministrazione di cinacalcet (Fonte: archivio Dott. S. Brardi).

riduzione della calcemia, ed il secondo con la sua azione a livello tubulare distale con un effetto netto di sostanziale invarianza [31] (full text). Soltanto nei pazienti portatori del polimorfismo Arg990Gly dei recettori sensibili al calcio che conduce ad un permanente incremento della sensibilità degli stessi recettori, motivo per cui questi pazienti rispondono in maniera più forte al cinacalcet, si potrebbe avere un aumento del rischio di nefrolitiasi in corso di terapia con il calcio mimetico [42] [39] [31] (full text). I risultati del nostro studio [50] (full text) dimostrano quindi chiaramente come il cinacalcet, impiegato in associazione ad un regime dietetico normocalcico induca una riduzione del numero e delle dimensioni delle formazioni litiasiche, soltanto per il tramite della correzione entro i limiti della normalità del paratormone, non modificando l'escrezione di calcio.

Più in dettaglio nello studio [50] (full text) il cinacalcet [6] veniva somministrato, ad una dose media giornaliera di $48,86 \pm 30,09$ mg, titolata, in ciascun paziente, per raggiungere valori di paratormone e livelli di calcemia entro i limiti della norma.

Una conferma indiretta della necessità di impiegare il cinacalcet a dosaggi tali da normalizzare il paratormone ci viene dalla letteratura ove è descritto il caso di un paziente affetto da iperparatiroidismo secondario trapiantato renale che formò calcoli renali in corso di trattamento con cinacalcet [52] in quanto il paratormone e la calcemia rimasero su livelli permanentemente elevati e pari rispettivamente a (211 pg/ml) e (11,4 mg/dl).

In conclusione il cinacalcet, in associazione ad un regime dietetico normocalcico ed a dosaggi capaci di normalizzare sia il paratormone che la calcemia, potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti affetti da nefrolitiasi associata ad iperparatiroidismo primitivo sia ipercalcemico che normocalcemico (con la sola eccezione dei portatori del polimorfismo Arg990Gly) che non possano o non vogliano sottoporsi a trattamento chirurgico ovvero che abbiano una forma di iperparatiroidismo refrattaria allo stesso intervento.

Osserviamo infine che dal momento che il cinacalcet riduce la calcemia nella maggioranza dei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo senza migliorare la massa ossea mentre i bifosfonati ed in particolare l'alendronato migliorano la massa ossea, riducendo anche se in misura limitata l'escrezione di calcio nelle urine e quindi con un favorevole effetto sulla nefrolitiasi [53] (full text), potrebbe avere un preciso senso clinico la combinazione di tali principi attivi per trattare quei pazienti con concomitante riduzione della massa ossea ed eventuale nefrolitiasi associata che non possano e non vogliano sottoporsi al trattamento chirurgico. In ogni caso una conferma della validità di tale opzione terapeutica è fornita per ora soltanto da alcuni studi osservazionali nei quali il trattamento con entrambe i farmaci ha migliorato la massa ossea e ridotto la calcemia [44] [54] [54] [55] [55] [6].

Bibliografia

[1] Bilezikian JP, De Groot LJ, Chrousos G et al. Primary Hyperparathyroidism 2000; (full text)

[2] Ghada El-Hajj Fuleihan, Shonni J Silverberg. Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, Ma (Accessed November, 2015)

[3] Pallan S, Rahman MO, Khan AA et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. BMJ (Clinical research ed.) 2012 Mar 19;344:e1013

[4] Khan AA Medical management of primary hyperparathyroidism. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry 2013 Jan-Mar;16(1):60-3

[5] Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP et al. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry 2013 Jan-Mar;16(1):14-21

- [6] Silverberg SJ, Fuleihan G el-H, Primary hyperparathyroidism: Management. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, Ma (Accessed on November, 2015)
- [7] Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009 Feb;94(2):351-65
- [8] Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2013 Jan-Mar;16(1):33-9
- [9] Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007 Aug;92(8):3001-5
- [10] Silverberg SJ, Bilezikian JP Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996 Jun;81(6):2036-40
- [11] Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF et al. Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone? *Journal of osteoporosis* 2012;2012:128352 (full text)
- [12] Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L et al. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 Aug;96(8):2377-85
- [13] Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM et al. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *AJR. American journal of roentgenology* 2008 Sep;191(3):908-11
- [14] Parks J, Coe F, Favus M et al. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Archives of internal medicine* 1980 Nov;140(11):1479-81
- [15] Gesek FA, Friedman PA On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *The Journal of clinical investigation* 1992 Sep;90(3):749-58
- [16] Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M et al. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *Journal of internal medicine* 2005 Jan;257(1):6-17 (full text)
- [17] Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *The American journal of medicine* 1990 Sep;89(3):327-34
- [18] Broadus AE, Horst RL, Lang R et al. The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. *The New England journal of medicine* 1980 Feb 21;302(8):421-6
- [19] Whitfield JB, Martin NG The effects of inheritance on constituents of plasma: a twin study on some biochemical variables. *Annals of clinical biochemistry* 1984 May;21 (Pt 3):176-83
- [20] Williams PD, Puddey IB, Martin NG et al. Platelet cytosolic free calcium concentration, total plasma calcium concentration and blood pressure in human twins: a genetic analysis. *Clinical science (London, England : 1979)* 1992 May;82(5):493-504
- [21] Heath H 3rd, Odelberg S, Jackson CE et al. Clustered inactivating mutations and benign polymorphisms of the calcium receptor gene in familial benign hypocalciuric hypercalcemia suggest receptor functional domains. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996 Apr;81(4):1312-7
- [22] Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA et al. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet (London, England)* 1999 Jan 9;353(9147):112-5
- [23] Cole DE, Vieth R, Trang HM et al. Association between total serum calcium and the A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor gene. *Molecular genetics and metabolism* 2001 Feb;72(2):168-74
- [24] Scillitani A, Guarnieri V, De Geronimo S et al. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004 Nov;89(11):5634-8
- [25] Scillitani A, Guarnieri V, Battista C et al. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007 Jan;92(1):277-83
- [26] Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2002 Oct 12;325(7368):807
- [27] Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *The New England journal of medicine* 1999 Oct 21;341(17):1249-55 (full text)
- [28] Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008 Sep;93(9):3462-70
- [29] Insogna KL, Mitnick ME, Stewart AF et al. Sensitivity of the parathyroid hormone-1,25-dihydroxyvitamin D axis to variations in calcium intake in patients with primary hyperparathyroidism. *The New England journal of medicine* 1985 Oct 31;313(18):1126-30
- [30] Locker FG, Silverberg SJ, Bilezikian JP et al. Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. *The American journal of medicine* 1997 Jun;102(6):543-50
- [31] Rothe HM, Liangos O, Biggar P et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism. *International journal of endocrinology* 2011;2011:415719 (full text)
- [32] Rossini M, Gatti D, Isaia G et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2001 Jan;16(1):113-9 (full text)
- [33] Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ et al. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002 Oct;87(10):4482-9
- [34] Chow CC, Chan WB, Li JK et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003 Feb;88(2):581-7
- [35] Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004 Jul;89(7):3319-25

- [36] Chang W, Shoback D Extracellular Ca²⁺-sensing receptors--an overview. *Cell calcium* 2004 Mar;35(3):183-96
- [37] Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney international* 2000 Jul;58(1):436-45 (full text)
- [38] 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
- [39] Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005 Jan;90(1):135-41
- [40] Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009 Dec;94(12):4860-7
- [41] Padmanabhan H Cinacalcet in the treatment of intractable hypercalcemia following two neck exploration surgeries for primary hyperparathyroidism. *Southern medical journal* 2010 Mar;103(3):272-5
- [42] Sajid-Crockett S, Singer FR, Hershman JM et al. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Metabolism: clinical and experimental* 2008 Apr;57(4):517-21
- [43] Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urological research* 2007 Jun;35(3):123-8
- [44] Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA et al. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014 Oct;99(10):3607-18
- [45] Eastell R, Brandi ML, Costa AG et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014 Oct;99(10):3570-9
- [46] Beyer TD, Chen EL, Nilubol N et al. Short-term outcomes of parathyroidectomy in patients with or without 25-hydroxy vitamin D insufficiency. *The Journal of surgical research* 2007 Nov;143(1):145-50
- [47] Rao DS, Agarwal G, Talpos GB et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2002 Nov;17 Suppl 2:N75-80
- [48] Bilezikian JP Primary hyperparathyroidism. When to observe and when to operate. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000 Sep;29(3):465-78
- [49] Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014 Oct;99(10):3561-9
- [50] Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T et al. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica* 2015 Mar 31;87(1):66-71 (full text)
- [51] Hulter HN, Peterson JC Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. *Kidney international* 1985 Aug;28(2):187-92 (full text)
- [52] Seager CM, Srinivas TR, Flechner SM et al. Development of nephrolithiasis in a renal transplant patient during treatment with Cinacalcet. *Annals of transplantation* 2013 Jan 22;18:31-5
- [53] Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney international* 2011 Feb;79(4):393-403 (full text)
- [54] Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2011 Jun;39(3):283-7
- [55] Keutgen XM, Buitrago D, Filicori F et al. Calcimimetics versus parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism: retrospective chart analysis of a prospective database. *Annals of surgery* 2012 May;255(5):981-5