

OPZIONI TERAPEUTICHE PER LA GESTIONE CLINICA DELLE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO MINERALE IN DIALISI: UN CASO CLINICO*

M. Cozzolino, S. Pasho, E. Missaglia, C. Crovetto, G. Fallabrino, D. Brancaccio

Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "San Paolo", Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Milano

*Caso clinico "interattivo" presentato durante il 48° Congresso della Società Italiana di Nefrologia (Bari, 7-10 ottobre 2007)

Therapeutic options for mineral metabolism disorders in dialysis patients: a case report

Mineral metabolism disorders are well-recognized complications in patients with chronic kidney disease (CKD). Furthermore, hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism are associated with both renal osteodystrophy and cardiovascular disease. During the last 5 years, new therapeutic options have become available to treat these conditions in CKD. We describe the case of a 70-year-old lady with a dialysis history of 5 years and a number of cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolemia and obesity). Unfortunately, the patient was poorly compliant with any pharmaceutical treatment. After 2 years, a pharmacological approach with a low dosage of calcium salts and sevelamer HCl, subsequently changed to lanthanum carbonate, intravenous paricalcitol, and cinacalcet HCl reached the goals suggested by the current guidelines. Every nephrologist should look at the pathogenesis and treatment of hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism. New options are now available and may help the clinician to obtain satisfactory short- and long-term outcomes in the treatment of this disease. (*G Ital Nefrol* 2008; 25: 234-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Phosphate,
Calcium,
Parathyroid
hormone,
Vitamin D,
Hemodialysis

PAROLE CHIAVE:

Calcio,
Emodialisi,
Fosforo,
Paratormone,
Vitamina D

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mario Cozzolino
U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera "San Paolo"
Via di Rudini, 8
20142 Milano
e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una donna di 70 anni, con diagnosi di verosimile nefroangiosclerosi, in paziente affetta da ipertensione arteriosa trattata farmacologicamente con ACE-inibitore e calcio-antagonista, dislipidemia trattata con statina, fibrillazione atriale parossistica trattata con amiodarone, cardiomiopatia ischemica in terapia con nitroderivati e ticlopidina.

La paziente è nota al *Day Hospital* di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliera San Paolo da circa 9 anni, quando giungeva alla nostra attenzione inviata dal curante per una riduzione del filtrato glomerulare (55 mL/min). Nel 2001 per peggioramento della crasi ematica si intraprendeva terapia con eritropoietina per via sottocutanea. Nel marzo 2002 veniva allestita fistola artero-venosa distale destra e dopo 3 settimane iniziava il trattamento emodialitico sostitutivo. Nel periodo aprile 2002-novembre 2003, per l'inadeguato funzionamento della fistola per emodialisi vengono suc-

cessivamente posizionati diversi cateteri venosi centrali sia in vena femorale destra sia in vena giugulare interna destra e, infine, viene posizionato un catetere venoso centrale tunnellizzato di tipo Tesio. Nel giugno 2006 viene poi allestita una nuova fistola artero-venosa prossimale destra. Attualmente la paziente segue uno schema emodialitico trisettimanale con bicarbonato-dialisi standard (singola seduta di 4 ore), raggiungendo dei livelli accettabili di depurazione dialitica: URR 81%, Kt/V= 1.3. La concentrazione di calcio nel bagno di dialisi è sempre stata di 1.5 mmol/L. Durante questi anni la *compliance* alla terapia farmacologica e dietetica della paziente è sempre stata scarsa.

Nei primi mesi di dialisi la paziente ha mantenuto un discreto controllo dei livelli di fosforo, calcio e iPTH, ma da circa 2 anni ha iniziato ad avere un'alterazione del metabolismo minerale. Per quanto riguarda i *target* proposti in questo caso clinico, ci riferiamo sia alle Linee Guida Americane K/DOQI (1) sia alle nuove Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (2).

Nel maggio 2005, gli esami biochimici della paziente documentavano:

- Calcio totale = 8.5 mg/dL
- Fosforo = 7.4 mg/dL
- iPTH = 447 pg/mL

TEST INTERATTIVO 1

È necessario misurare il prodotto calcio x fosforo nei pazienti in dialisi con insufficienza renale cronica?

1. Sì
2. No.

In un recente editoriale, O'Neill (3) osserva come il processo di calcificazione extra-scheletrica non avvenga soltanto per una semplice deposizione passiva di calcio e fosfato sulla parete arteriosa, ma come sia un meccanismo attivo che coinvolge proteine che fisiologicamente sono coinvolte nel rimaneggiamento osseo. Non ci sono al momento evidenze biologiche che supportino il fatto che la misura del prodotto calcio x fosforo sia un marker utile per valutare le calcificazioni vascolari nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico (4, 5). La risposta corretta è pertanto la 2.

TEST INTERATTIVO 2

Qual è l'introito di fosforo dietetico raccomandato per questa paziente?

1. 800-1000 mg/die
2. 1000-1500 mg/die.

L'introito di fosforo dietetico non dovrebbe superare un grammo al giorno quando i livelli di fosforemia superano i 5.5 mg/dL e i livelli di iPTH superano i 300 pg/mL. Purtroppo, quasi mai i provvedimenti dietetici sono sufficienti a controllare l'iperfosforemia nei pazienti in dialisi. La risposta corretta è pertanto la 1.

TEST INTERATTIVO 3

Qual è il chelante del fosforo di prima scelta per questa paziente?

1. Chelante del fosforo a base di calcio
2. Chelante del fosforo a base di alluminio
3. Chelante del fosforo non contenente né calcio né alluminio (Sevelamer HCl, Lantano Carbonato)
4. La 1 o la 3.

Sia i sali di calcio (carbonato di calcio, acetato di calcio) sia i chelanti del fosforo non contenenti né calcio né alluminio (Sevelamer HCl, Lantano Carbonato) si sono dimostrati efficaci nel controllo della fosforemia dei pazienti in emodialisi. I sali di calcio andrebbero evitati quando la calcemia è superiore a 10.5 mg/dL, se i livelli di iPTH sono inferiori a 150 pg/mL, o in presenza di calcificazioni vascolari diffuse. La risposta corretta è pertanto la 4. In questo caso alla paziente è stata prescritta la seguente terapia:

- Calcio carbonato 500 mg 2 compresse per 2 volte al giorno ai pasti
- Sevelamer HCl 800 mg 3 compresse per 2 volte al giorno ai pasti
- Calcitriolo 0.25 mcg 1 compressa al giorno

Nei primi 4 mesi di terapia, fino al settembre 2005, abbiamo osservato una buona risposta della calcemia, fosforemia e iPTH, ma successivamente la paziente molto probabilmente non ha più assunto regolarmente la terapia prescritta e i parametri del metabolismo minerale si sono nuovamente alterati (Fig. 1).

Visto il quadro biochimico, siamo pertanto andati alla ricerca di tessuto paratiroideo patologico. Sia l'ecografia che la scintigrafia delle paratiroidi sono risultate negative. La radiografia standard del torace mostrava un'immagine radiopaca, tondeggiante, a margini netti di circa 2 cm in regione paramediastinica destra in sovrapposizione all'immagine cardiaca, ma la Tomografia Assiale Computerizzata delle regioni del torace e del collo non documentava impregnazioni patologiche di mezzo di contrasto peritiroidee, né linfadenopatie ilari a livello del collo bilateralmente, né alterazioni tomografiche sia focali, sia diffuse parenchimali polmonari, né linfadenopatie mediastiniche, ilari ed ascellari.

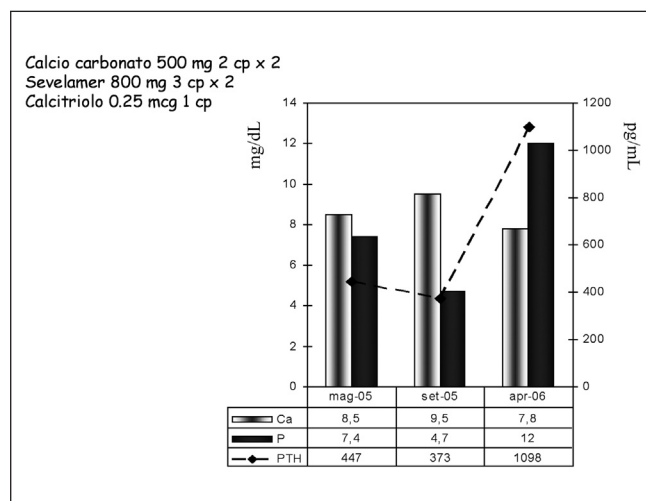


Fig. 1 - Andamento dei parametri biochimici di calcio totale, fosforo e iPTH in 10 mesi di osservazione e relativa terapia farmacologica.

TEST INTERATTIVO 4

Qual è la scelta terapeutica più adeguata per trattare l'iperparatiroidismo secondario in questa paziente?

1. Continuare con il calcitriolo orale a boli
2. Iniziare con il calcitriolo per via endovenosa
3. Iniziare con il paricalcitol per via endovenosa
4. Iniziare con il cinacalcet HCl
5. La 3 e la 4.

In questo caso alla paziente è stata prescritta la seguente terapia per ridurre i livelli di iPTH:

- Paricalcitol 20 mcg ev/settimana
- Cinacalcet HCl 30 mg 1 cp die

La nostra scelta sulla sospensione del calcitriolo per via orale è stata motivata dal fatto che i livelli di fosforemia erano molto elevati e, di conseguenza, abbiamo ritenuto opportuno utilizzare l'associazione di paricalcitol con calcimimetico per ridurre i livelli di iPTH, con la speranza di non aumentare ulteriormente l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo. La risposta corretta è pertanto la 5.

Inoltre, abbiamo modificato la terapia chelante del fosforo, come segue:

- Calcio carbonato 500 mg 2 compresse x 2 volte al giorno ai pasti
- Sevelamer HCl 800 mg 4 compresse x 2 volte al giorno ai pasti
- Idrossido di Alluminio 2 cucchiari x 2 volte al giorno ai pasti per 3 settimane

Il sevelamer HCl è stato aumentato da 6 a 8 compresse al giorno e abbiamo introdotto anche l'idrossido di alluminio per un breve periodo (come consigliato dalle linee guida nazionali e internazionali). Questa variazione della terapia insieme a un miglioramento della compliance della paziente ha permesso di ottenere i risultati mostrati in Figura 2, cioè una riduzione dei livelli di fosforemia e un iniziale decremento di iPTH, riportando i livelli di calcemia verso la normalità.

Dopo 4 mesi di terapia, la paziente riferiva senso di nausea e vomito alimentare; ritenendo che ciò dipendesse dal calcimimetico si sospendeva tale terapia mantenendo un dosaggio medio di paricalcitol ev di 15 mcg/settimana. Purtroppo, come riportato in letteratura e come deriva dalla nostra esperienza clinica, la terapia con cinacalcet, se pur indubbiamente efficace nel controllo dell'iperparatiroidismo, causa effetti indesiderati a carico del sistema gastro-intestinali nel 15-20% dei pazienti. Inoltre, sulla base dell'esperienza dei risultati nel caso in questione, avremmo potuto iniziare a trattare la paziente

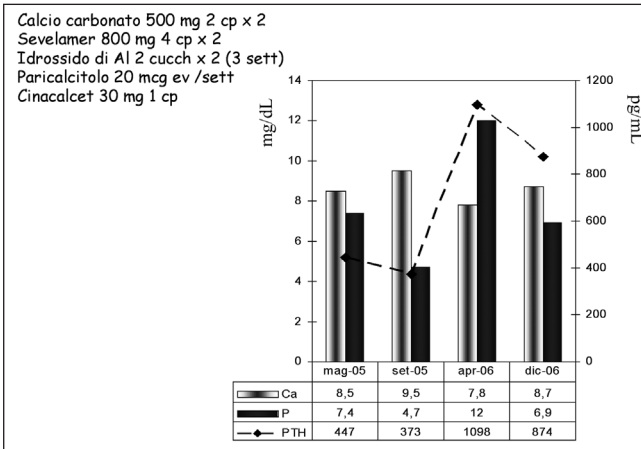


Fig. 2 - Andamento dei parametri biochimici di calcio totale, fosforo e iPTH in 18 mesi di osservazione e relativa terapia farmacologica.

con il solo paricalcitol ev, per poi aggiungere in un secondo momento il calcimimetico nel caso di livelli ancora troppo elevati di fosforo.

TEST INTERATTIVO 5

Quale opzione terapeutica potrebbe essere utile per "semplificare" la terapia dell'iperfosforemia in questa paziente?

1. Aumentare il dosaggio del calcio carbonato e del sevelamer HCl
2. Utilizzare l'idrossido di alluminio come terapia "cronica"
3. Iniziare con Lantanio Carbonato.

La nostra scelta è stata motivata dal fatto che la paziente con difficoltà si manteneva compliant nel assumere un numero elevato di compresse. Pertanto, avendo a disposizione il carbonato di lantanio, nuovo chelante del fosforo molto efficace in un'unica somministrazione per pasto, abbiamo prescritto tale terapia. La risposta corretta è perciò la 3.

In Figura 3, riportiamo i risultati di oltre 2 anni di osservazione della paziente, con il raggiungimento di buoni livelli di calcemia, fosforemia e iPTH dopo la "semplificazione" della terapia ottenuta associando al calcio carbonato il lantanio carbonato. L'equivalenza posologica tra sevelamer e carbonato di lantanio è stata ottenuta considerando che 3 compresse (3 grammi) di quest'ultimo corrispondono a 9-10 compresse (7.2-8 grammi) di sevelamer HCl.

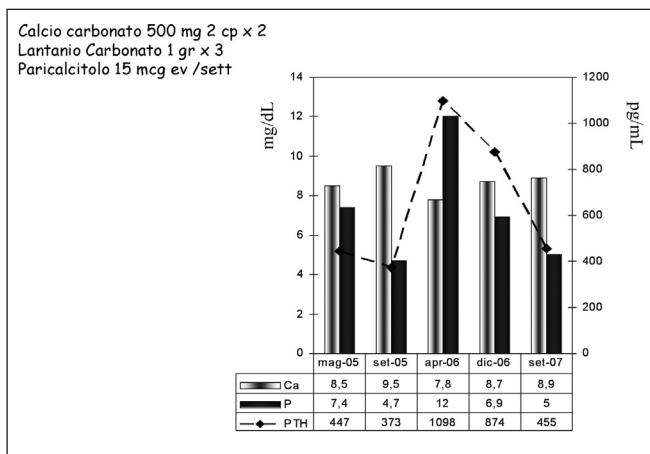


Fig. 3 - Andamento dei parametri biochimici di calcio totale, fosforo e iPTH in 26 mesi di osservazione e relativa terapia farmacologica.

CONCLUSIONI

In questo caso clinico, abbiamo descritto la nostra esperienza nel trattamento delle alterazioni del metabolismo minerale in una paziente in emodialisi. Il costo della terapia utilizzata per raggiungere gli obiettivi proposti dalle linee guida nazionali e internazionali è stato sicuramente elevato (sevelamer HCl, paricalcitol, cinacalcet HCl, lantano carbonato), ma ci ha permesso di raggiungere gli obiettivi a breve-medio termine per il trattamento dell'iperfosforemia e dell'iperparatiroidismo secondario, che si associano al raggiungimento di quelli a lungo termine, ovvero la riduzione del rischio dell'osteodistrofia renale e del rischio di morbilità e mortalità per causa cardio-vascolare (Tab. I).

RIASSUNTO

È ben noto come in corso di insufficienza renale cronica una delle complicanze più frequenti sia l'alterazione del metabolismo minerale. Inoltre, più recentemente si è osservato come elevati livelli di fosforo e di paratormone siano associati non solo ad una patologia ossea, ma soprattutto a patologia cardiovascolare. Nel corso degli ultimi anni la

TABELLA I - OBIETTIVI DELLA TERAPIA DELL'IPERFOSFOREMIA E DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NEL PAZIENTE IN DIALISI

Breve-medio termine	Lungo termine
Mantenere i livelli di iPTH tra 150-300 pg/mL	Ridurre il rischio di osteodistrofia renale
Mantenere i livelli di Calcio totale tra 8.4-9.6 mg/dL	Ridurre il rischio di morbilità e mortalità cardio-vascolare
Mantenere i livelli di Fosforo tra 3.5-5.5 mg/dL	Prevenire le calcificazioni vascolari
Prevenire l'iperplasia ghiandolare paratiroidea	

ricerca ha consegnato in mano al Nefrologo diverse opzioni terapeutiche, che spesso vengono poco e/o mal utilizzate. Descriviamo il caso di una signora di 70 anni, in trattamento emodialitico sostitutivo cronico da 5 anni, con diversi fattori di rischio per patologia cardio-vascolare (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità) e con scarsa compliance alla terapia farmacologica. Dopo oltre 2 anni di osservazione, il trattamento farmacologico con basso dosaggio di chelanti del fosforo a base di calcio, con sevelamer HCl e successivamente con lantano carbonato, con paricalcitol ev a basso dosaggio e con cinacalcet HCl, si è dimostrato utile al fine di raggiungere gli obiettivi proposti dalle Linee Guida. La conoscenza della fisiopatologia e della terapia dell'iperfosforemia e dell'iperparatiroidismo secondario rappresentano un passaggio obbligato per ogni Nefrologo. Le nuove opzioni terapeutiche a disposizione oggi, sebbene costose, possono garantire il raggiungimento degli obiettivi del trattamento di questa patologia, sia a breve che a lungo termine.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- National Kidney Foundation DOQI: Clinical Practical Guidelines For Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Diseases. American Journal of Kidney Diseases 2003, 42 (4), (suppl 3): 63-200.
- Mazzaferro S, Cozzolino M, Marangella M, et al. Utilizzo della vitamina D e analoghi, dei chelanti del fosforo e dei calcimimetici nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario e della patologia ossea nelle nefropatie croniche: Linea Guida. G Ital Nefrol 2007; 24 (Suppl 37): S107-24.
- O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. Kidney Int 2007, 72: 792-6.
- Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int 2005, 68: 429-36.
- Cozzolino M, Galassi A, Bellasi A, et al. Interazione citochinica tra tessuto osseo e vasi: prospettive patogenetiche sul processo di calcificazione vascolare. G Ital Nefrol 2007, 24: 409-14.