



IMPATTO CLINICO DELL'IPERCALCEMIA NEL TRAPIANTO RENALE

Piergiorgio Messa, Cosimo Cafforio, Carlo Alfieri

Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale Maggiore, Policlinico Mangiagalli, Regina Elena, IRCCS, Milano

Clinical impact of hypercalcemia after kidney transplant

Hypercalcemia is a relatively common finding after kidney transplant, and when correctly evaluated has been reported to be present in around 5-15% of patients. The peak of its incidence can be found after the third month from transplantation and it usually maintains relatively constant levels, even though a moderate attenuation of the phenomenon can be expected in the long term. Many factors have been claimed to cause hypercalcemia after kidney transplant. However, the main recognized factor is the degree of persistent hyperparathyroidism deriving from a long previous history of uremia.

It has been suggested that hypercalcemia can be damaging to both graft (induction of nephrocalcinosis, reduction of graft survival) and other organ or system functions (vascular calcification, erythrocytosis, pancreatitis, etc.). However, there is no definitive demonstration of a cause-effect relationship between hypercalcemia and the above-mentioned clinical events. Furthermore, it is not possible to establish to what extent these effects are due to hypercalcemia per se or also to increased PTH levels, which are often associated with hypercalcemia. In addition, there is no definitive evidence that correction of hypercalcemia might solve the above-mentioned clinical events.

The best way to reduce the incidence of hypercalcemia is considered to be the optimization of therapy for secondary hyperparathyroidism during the pre-transplant period. It has long been thought that parathyroidectomy was the only way to solve the problem of stabilized hypercalcemia associated with moderate-severe persistent hyperparathyroidism after kidney transplant. The introduction of calcimimetics, which have substantially changed the therapeutic approach to secondary hyperparathyroidism in dialysis patients, seems to be promising also in this field. However, many issues need to be clarified before its definitive inclusion into the therapeutic armamentarium of the transplant patient who is already burdened by so many medications. (G Ital Nefrol 2010; 27: 47-55)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Hypercalcemia
Secondary hyperparathyroidism,
Kidney transplant

PAROLE CHIAVE:

Calcemia,
Iperparatiroidismo
secondario,
Trapianto renale

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Piergiorgio Messa
Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene
Ospedale Maggiore, Policlinico
Via Commenda, 15
20122 Milano
e-mail: p.messa@policlinico.mi.it

INTRODUZIONE

Il trapianto renale ben funzionante rappresenta la migliore soluzione terapeutica dell'insufficienza renale terminale, correggendo gran parte delle alterazioni metaboliche tipiche dello stato uremico.

Nonostante ciò, alterazioni elettrolitiche di varia natura sono di riscontro tutt'altro che infrequente, pur in presenza di una buona funzione dell'organo trapiantato. Solo per citare le più frequenti modificazioni elettrolitiche descritte in letteratura in corso di trapianto renale, ricordiamo: l'acidosi metabolica ipercloremia,

l'ipo- e l'iperkaliemia, l'ipomagnesiemia, l'ipofosforemia, l'ipo- e l'ipercalcemia (1-6). Alla loro patogenesi concorrono numerosi fattori, in parte derivati dalla precedente storia uremica e in parte legati ad alterazioni acquisite (immunologiche, infettive, iatrogene) a carico dell'organo trapiantato.

In questa breve revisione ci si occuperà esclusivamente delle alterazioni della calcemia, e in particolare dell'ipercalcemia. Questa scelta è motivata dal particolare interesse recentemente cresciuto intorno a questa alterazione metabolica, chiamata in causa tra

l'altro come responsabile di eventi clinici sfavorevoli sia per quanto riguarda l'esito dell'organo trapiantato che dello stesso paziente.

INCIDENZA DELLE VARIAZIONI DELLA CALCEMIA DOPO IL TRAPIANTO DI RENE

Gli studi che hanno affrontato l'argomento delle variazioni calcemiche dopo trapianto renale hanno dato spesso risultati contraddittori. Alcuni Autori hanno, infatti, riportato un'incidenza molto variabile di ipercalcemia (da <10% a oltre il 50% dei pazienti) (3, 6-8) mentre altri non hanno evidenziato alcuna variazione significativa della calcemia tra prima e dopo il trapianto (9).

Sicuramente la natura retrospettiva e il disegno osservazionale-trasversale di quasi tutti questi studi, oltre al numero relativamente ridotto di pazienti osservati, possono dare ragione di gran parte delle differenze riportate. Ma i motivi principali di tali discrepanze sono probabilmente da ricercare nel differente intervallo di tempo intercorso tra l'osservazione dei livelli calcemici e il trapianto renale oltre che nelle diverse modalità con le quali è stata valutata la calcemia (calcio ionizzato, calcio corretto per l'albuminemia, calcio totale) nei vari studi.

È noto, infatti, che il livello della calcemia è notevolmente influenzata dal tempo trascorso dal momento del trapianto. In un nostro studio di oltre un decennio fa, evidenziavamo come la calcemia dimostrasse una tendenza al calo nei primi tre mesi dopo il trapianto, per poi risalire al sesto mese, stabilizzandosi quindi a distanza di un anno su livelli medi tendenzialmente più elevati rispetto ai limiti di normalità (10). Più recentemente Evenepoel et al. (11) hanno condotto uno studio nel quale hanno osservato prospetticamente le variazioni calcemiche nei primi 3 mesi dopo il trapianto. Questi Autori hanno evidenziato un calo della calcemia nelle prime settimane dopo il trapianto, con una prevalenza dell'ipocalcemia nelle prime settimane. Al terzo mese però i livelli calcemici erano decisamente più elevati e circa il 13% dei pazienti presentavano valori di ipercalcemia (calcio totale >10.3 mg/dL).

A differenza comunque di questi due studi, i dati prodotti da Egbuna et al. (8) dimostrerebbero che l'incidenza di ipercalcemia si aggira costantemente intorno al 9%, sia al terzo che al sesto e al dodicesimo mese. È oltretutto ancora poco chiaro se e quanti dei pazienti ipercalcemici al primo anno dopo trapianto renale, mantengano valori elevati di calcemia anche in tempi di osservazione successivi e quanti invece non vadano incontro ad una progressiva e spontanea normalizzazione, come sostenuto da alcuni Autori (12, 13). Nella

nostra personale esperienza i pazienti trapiantati con franca ipercalcemia dopo il primo anno dal trapianto difficilmente vanno incontro ad una normalizzazione dei valori calcemici, quantomeno in tempi clinicamente accettabili.

Un altro fattore importante da tenere in conto nella valutazione dell'incidenza dell'ipercalcemia è la modalità con la quale la calcemia viene valutata. Infatti, quando l'ipercalcemia viene valutata sulla base della calcemia totale si osserva una sottostima nei primi tre mesi dopo il trapianto e una sovrastima nei mesi successivi rispetto a quando si utilizzi la misurazione del calcio ionizzato o comunque del calcio aggiustato per i valori di albuminemia (11). Questo è dovuto al fatto che nei primi mesi dopo il trapianto si assiste ad una consistente riduzione della sintesi di albumina, in gran parte per effetto dei farmaci immunosoppressivi (steroidi in *primis*). La sintesi di albumina tende poi ad incrementarsi progressivamente, per la ripresa delle condizioni generali e in particolare di quelle alimentari del paziente trapiantato. Le variazioni della terapia immunosoppressiva verificatesi nell'ultimo decennio, con una generalizzata tendenza alla riduzione del consumo di steroidi, hanno indubbiamente indotto un ridimensionamento del fenomeno appena descritto.

In sintesi, l'ipercalcemia è un fenomeno relativamente frequente dopo il trapianto renale, e quando correttamente valutata (calcio ionizzato o corretto per i valori di albuminemia) è riscontrabile in circa il 5-15% dei pazienti. Il picco di frequenza va valutato dopo il terzo mese e in genere tende a mantenersi relativamente costante anche nel prosieguo, sebbene una moderata attenuazione dell'entità del fenomeno possa essere attesa nel lungo termine.

TEST DI VERIFICA

1) L'ipercalcemia è un fenomeno:

- Più frequente dopo 2 anni dal trapianto
- Praticamente inesistente
- Presente con frequenza media riportata tra il 5 e il 15% ad un anno dopo il trapianto.

2) L'incidenza di ipercalcemia nei primi 3 mesi dopo il trapianto, se valutata come calcemia totale, risulta:

- Uguale a quella valutata sulla base della calcemia ionizzata o corretta
- Più elevata di quella valutata sulla base della calcemia ionizzata o corretta
- Più bassa di quella valutata sulla base della calcemia ionizzata o corretta.

PATOGENESI DELL'IPERCALCEMIA NEL PAZIENTE TRAPIANTATO RENALE

Tra i numerosi fattori indicati come potenziale causa dell'ipercalemia dopo trapianto renale, non vi è dubbio che il ruolo principale è giocato dal livello di iperparatiroidismo che caratterizza il paziente prima del trapianto (10, 11). È noto, infatti, da tempo che a maggiori livelli di PTH corrispondano nell'uremia gradi più avanzati di ipertrofia ghiandolare paratiroidea, che spesso acquisisce in tali fasi gli aspetti di nodularità (10, 14). Queste forme di iperplasia sono notoriamente poco propense ad una spontanea regressione, anche molto tempo dopo il trapianto renale. In presenza pertanto di una forma avanzata di iperparatiroidismo, la correzione dell'uremia e la riduzione dei livelli di fosfato sierico, che seguono ad un trapianto renale ben funzionante, ripristinano una normale risposta delle cellule ossee al PTH e possono pertanto indurre un aumentato rilascio di calcio dal tessuto osseo con conseguente ipercalcemia (15).

È comunque da segnalare che un aumento del riassorbimento osseo da solo non sembra poter dar ragione dell'aumento della calcemia del paziente trapiantato di rene. Infatti, in uno dei pochi studi che hanno esplorato per mezzo della biopsia ossea il quadro di patologia scheletrica associata all'ipercalemia osservata nel post-trapianto, è stato osservato che l'aumento dei livelli di calcio si associa indifferentemente sia a quadri di chiaro aumentato *turnover*, da verosimile iperparatiroidismo efficace, sia ad evidenti quadri di patologia adinamica dell'osso (16).

Un meccanismo aggiuntivo che potrebbe in parte contribuire all'ipercalemia del paziente trapiantato potrebbe essere rappresentato dai livelli di calcitriolo, che, in conseguenza dell'effetto del PTH su le cellule tubulari renali relativamente normali, potrebbero portarsi sino a valori più elevati di quanto biologicamente necessario. Questa ipercalcitriolemia relativa potrebbe incrementare l'assorbimento intestinale del calcio e concorrere all'induzione di ipercalcemia (17). Quest'ultimo aspetto ha un risvolto terapeutico di particolare interesse. Come anticipazione su quanto verrà discusso nel paragrafo dedicato alla terapia, è da ricordare che la particolare frequenza di una insufficienza vitaminica D nel paziente trapiantato (inteso come bassi livelli di 25-idrossi-calciferolo, precursore del calcitriolo) (18) potrebbe mascherare la tendenza all'ipercalemia in alcuni di questi pazienti; ipercalcemia che potrebbe manifestarsi una volta corretto tale deficit.

Un altro fattore spesso chiamato in causa come potenziale causa dell'ipercalemia dopo trapianto renale è il possibile riassorbimento delle calcificazioni vascolari nella fase del post-trapianto (19). Di fatto

non vi è alcuna dimostrazione che dopo il trapianto avvenga una regressione delle calcificazioni vascolari e i pochi dati presenti in letteratura su tale argomento sembrerebbero se mai provare una tendenza all'incremento delle calcificazioni dopo trapianto (20, 21). Inoltre alcuni nostri dati preliminari (22) sembrerebbero dimostrare che l'ipercalemia dopo trapianto renale si associa ad una progressione delle calcificazioni vascolari aortiche. Da questi dati, se pure parziali, sembra poco probabile che l'ipercalemia sia una conseguenza del riassorbimento delle calcificazioni pre-esistenti.

Se il tipo di immunosoppressione possa contribuire in qualche misura nel determinare l'ipercalemia del post-trapianto non è del tutto chiaro. Si sa che lo steroide attraverso l'effetto antivitaminico D e inibitorio sul metabolismo osseo (23) potrebbe condizionare una maggiore tendenza all'ipocalcemia piuttosto che non all'ipercalemia. D'altra parte, esistono dati che sembrerebbero dimostrare che gli inibitori della calcineurina, in particolare la ciclosporina, inducano un incremento del riassorbimento osseo (24). Pertanto, visto che negli ultimi decenni, dopo l'introduzione degli anticalcineurici, si è osservata una chiara tendenza alla riduzione dell'uso dello steroide, sarebbe stato da attendersi un incremento dell'incidenza di ipercalcemia post-trapianto. I dati prodotti dal già citato studio di Evenepoel et al. (11) sembrerebbero dimostrare invece il contrario: i pazienti trapiantati storici presentavano un'incidenza di ipercalcemia più elevata rispetto ai pazienti trapiantati in tempi più recenti.

Una recente segnalazione ha indicato come l'ipercalemia, associata ad un incremento dei livelli di PTH, sia di più frequente riscontro in pazienti trattati con rapamicina (25).

Mancano comunque studi affidabili che diano una risposta certa riguardo l'eventuale impatto della terapia immunosoppressiva sui livelli calcemici.

Si può quindi concludere che il fattore prioritario nel determinare l'ipercalemia nel post-trapianto renale è il livello di iperparatiroidismo residuale, come eredità della storia uremica che precede il trapianto.

CONSEGUENZE CLINICHE DELL'IPERCALCEMIA NEL PAZIENTE TRAPIANTATO

L'impatto clinico dell'aumento dei livelli calcemici può manifestarsi sia come un effetto diretto sull'organo trapiantato che attraverso eventi sistemici che possono influenzare in modo significativo sia la morbilità che la mortalità dei pazienti portatori di trapianto renale.

Sebbene non sempre sia possibile discriminare il primo gruppo di effetti dal secondo, per semplificazione essi verranno trattati separatamente.

IMPATTO DELL'IPERCALCEMIA SULL'ORGANO TRAPIANTATO

I meccanismi attraverso i quali l'ipercalcemia può provocare un danno renale rimangono dimostrati solo a livello di ipotesi o quantomeno solo in studi sperimentali. In modelli animali, l'ipercalcemia può indurre tre tipi di alterazioni morfo-funzionali. Il primo è rappresentato da una nefrocalcinosi macroscopica, caratterizzata da grossolani depositi di sali di calcio presenti a livello papillare e nelle vie urinarie. L'equivalente di questo tipo di nefrocalcinosi nell'uomo è quella evidenziabile anche con le comuni indagini radiologiche. Il secondo tipo di nefrocalcinosi è quello microscopico ed è caratterizzato da depositi di calcio visibile al microscopio, prevalentemente localizzati a livello del lume tubulare. Il terzo tipo di danno renale potenzialmente indotto dall'ipercalcemia è identificato come nefrocalcinosi chimica. Tale forma è definita dalla presenza di alterazioni morfologiche e funzionali renali plausibilmente secondarie agli effetti emodinamici e biochimici di elevati livelli calcemici (vasocostrizione, accentuata natriuresi, attivazione di enzimi proteolitici, di fosfolipasi, di nucleasi, ecc.), in assenza di depositi visibili macro- o microscopicamente (26, 27).

I riscontri che si hanno nella patologia umana ed in particolare nel campo del trapianto renale su le possibili relazioni che legano l'ipercalcemia con il danno parenchimale del rene trapiantato, sono indirette e non definitivamente convincenti.

Nankivell et al. (28) hanno indicato la presenza di microcalcificazioni tubulari in circa il 43% e il 79% delle biopsie renali di reni trapiantati rispettivamente dopo uno e 10 anni dal trapianto. Successivi studi hanno poi dimostrato che la presenza di depositi di sali di calcio nel contesto del rene trapiantato si associa ad una ridotta sopravvivenza dell'organo stesso (29). Numerosi dati hanno messo in evidenza una relazione tra la presenza di ipercalcemia da un lato e la incidenza di calcificazioni renali dall'altro, sottolineando come la presenza di tali calcificazioni parenchimali fosse associata ad un peggiore esito clinico dell'organo trapiantato (8, 30-32).

Non tutti gli Autori concordano però nel ritenere reale la relazione tra calcificazioni presenti nel rene trapiantato e livelli calcemici. In un recente studio condotto in un gruppo di 36 pazienti pediatrici, portatori di trapianto renale, Habbig et al. (33), pur confermando l'elevata frequenza del riscontro di calcificazioni tubulari nelle biopsie renali (circa il 44%), non erano in grado di evidenziare alcuna relazione tra tali reperti istologici e i livelli di calcemia. Nell'esperienza di questi Autori erano invece la presenza di ipocitraturia e di una moderata iperossaluria che aumentavano il rischio del riscontro di depositi di sali di calcio nel parenchima renale.

In aggiunta a questi potenziali meccanismi nefrotossici, è comunque da ricordare che l'ipercalcemia, attraverso un effetto di stimolo diretto del recettore sensibile al calcio espresso in vari distretti del tubulo renale, può determinare un eccessivo effetto sodiuretico e acquaretico che, qualora non compensato da un adeguato apporto idrosalino, potrebbe essere causa di un peggioramento funzionale renale.

Le conclusioni che possono essere tratte da quanto detto è che, l'ipercalcemia può attraverso meccanismi diretti e indiretti essere causa di un peggioramento della funzione renale anche nel rene trapiantato. Mancano però ancora dati prospettici che mettano in relazione la presenza di tale alterazione metabolica con un differente esito dell'organo trapiantato e ancor più che dimostrino che la correzione dell'ipercalcemia si traduce in un miglioramento dell'esito clinico del trapianto.

IMPATTO SISTEMICO DELL'IPERCALCEMIA

In aggiunta ai possibili effetti che l'ipercalcemia può avere sull'organo trapiantato, l'aumento della calcemia potrebbe comunque avere effetti negativi su altri organi e apparati.

Possibili effetti sull'apparato cardiovascolare

Le variazioni delle concentrazioni di calcio intracellulare rappresentano il mediatore ultimo che determina l'attività contrattile cardiaca e il tono vascolare (34-36). È noto che le variazioni calcemiche acute possono influire sulle concentrazioni del calcio intracellulare e di conseguenza anche sulle funzioni contrattili delle cellule muscolari lisce e striate. Non vi sono invece evidenze sperimentali o cliniche che confermino o smentiscano un ruolo dell'ipercalcemia cronica sull'attività contrattile delle cellule miocardiche o del tono delle cellule muscolari lisce nel paziente trapiantato.

L'ipercalcemia persistente potrebbe però avere altri effetti negativi sull'apparato cardiovascolare. Come già ricordato in precedenza, le calcificazioni vascolari tendono a progredire anche dopo il trapianto renale, sebbene verosimilmente con una velocità inferiore a quella manifestata nel paziente in dialisi (20, 21, 37, 38). In un nostro studio preliminare (22), abbiamo riscontrato che l'indice di calcificazione aortica (ACI), valutato con il metodo proposto per la prima volta nel 1997 da Kauppila (39), tende ad incrementarsi in circa il 30% dei pazienti già nel primo anno dopo il trapianto (Fig. 1). I pazienti che presentavano una progressione delle calcificazioni vascolari si differenziavano da quelli che invece ma-

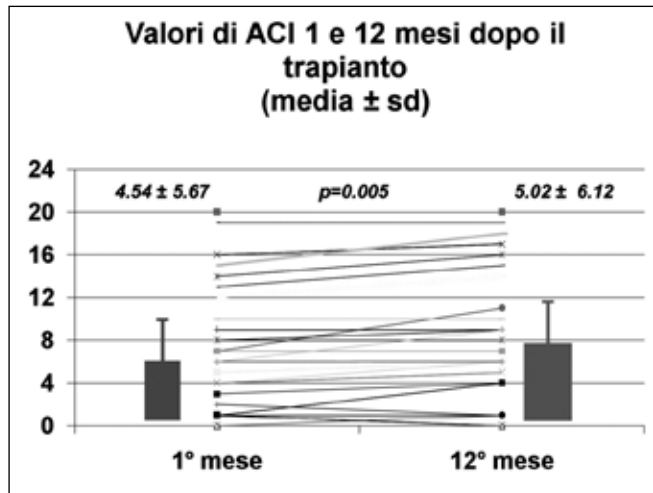


Fig. 1 - Valori dell'indice di calcificazione vascolare aortico (ACI) valutato ad 1 e a 12 mesi dopo il trapianto in 48 pazienti portatori di trapianto renale (dati individuali; media \pm ds).

nifestavano valori stabilizzati solo per i livelli di calcemia che erano sensibilmente più elevati nei primi (Fig. 2). Non è possibile da questi dati definire se l'ipercalcemia rappresenti la causa di tale progressione o se semplicemente rappresenti un'alterazione biochimica associata ad altri fattori causali in grado di indurre le calcificazioni vascolari.

Effetti ematologici

Dopo il trapianto renale non è infrequente il riscontro di un incremento del numero dei globuli rossi e dei livelli ematici di emoglobina sino a valori di franca eritrocitosi (40). Inizialmente era stato invocato come fattore prioritariamente causale l'effetto della recuperata sintesi di eritropoietina da parte del rene trapiantato in presenza di un midollo in grado di rispondere, dopo la correzione dello stato uremico. Questo modello non del tutto soddisfacente era stato poi integrato dalle osservazioni di studi successivi che avevano posto in evidenza che i bloccanti del sistema renina-angiotensina (ace-inibitori e sartani) erano in grado di correggere l'eritrocitosi post-trapianto renale (41, 42). Più recentemente è stato ipotizzato che il calcio possa giocare un ruolo nella stimolazione eritropoietina indotta dal sistema angiotensinico (43). Di fatto, alcuni Autori hanno segnalato che l'eritrocitosi dopo trapianto è da 2 a 3 volte più frequente in pazienti che manifestino un'ipercalcemia post-trapianto rispetto ai trapiantati che abbiano normali valori calcemici (44, 45). Mancano comunque dati che dimostrino che la correzione dell'ipercalcemia induca o meno una normalizzazione dell'eritrocitosi.

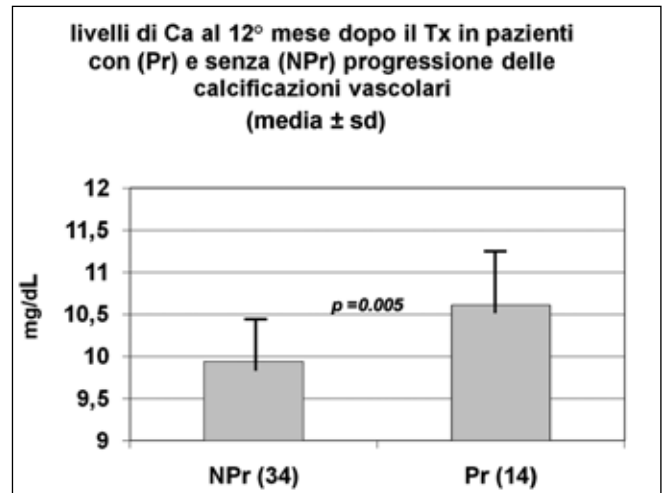


Fig. 2 - Livelli di calcemia nel gruppo di pazienti trapiantati che mostravano una progressione dell'indice di calcificazione dell'aorta addominale (Pr) e in quelli che mantenevano valori di ACI immutati (NPr) tra il 1° e il 12° mese dopo trapianto.

Effetti sul pancreas

È noto che l'ipercalcemia severa, spesso riscontrata in corso di neoplasie, può complicarsi con un danno pancreatico clinicamente rilevante (46). Oltre due decenni fa Frick et al. (47) riportarono in una casistica di 224 pazienti trapiantati di rene, 8 casi di pancreatite franca e 20 casi di aumento significativo dell'amilasemia. Gli Autori non furono in grado di riscontrare alcun nesso associativo tra tali eventi clinici e uno dei fattori di rischio noti, come il tipo di terapia immunosoppressiva, le infezioni virali, l'abuso di alcool, la litiasi biliare. L'unico fattore apparentemente associato risultò essere l'ipercalcemia. Per quanto sia a nostra conoscenza, da allora non vi sono state altre segnalazioni di rilievo in letteratura su tale argomento.

A conclusione di quanto detto, possiamo riassumere che l'ipercalcemia è stata suggerita come potenziale causa di patologia sia per quanto riguarda l'organo trapiantato che altri organi ed apparati. Mancano comunque dimostrazioni certe di un rapporto causale tra gli elevati livelli calcemici e gli eventi clinici. Inoltre, essendo spesso l'ipercalcemia del post-trapianto associata ad un iperparatiroidismo persistente di entità importante, non è possibile discriminare quanto di tali effetti sia conseguenza dei livelli calcemici di per sé piuttosto che dei livelli elevati di PTH. Manca infine una chiara evidenza che la correzione dell'ipercalcemia porti alla risoluzione dei problemi clinici con i quali è stata associata.

TEST DI VERIFICA

3) Quale di queste affermazioni è corretta?

- a. L'ipercalcemia dopo il trapianto può aumentare la poliuria
- b. L'ipercalcemia dopo il trapianto può indurre aumento dell'appetito
- c. L'ipercalcemia dopo trapianto induce dislipidemia.

4) Quale di queste affermazioni è errata?

- a. L'effetto eritrocitosico dell'angiotensina è in parte mediato dal calcio
- b. L'ipercalcemia inibisce la progressione delle calcificazioni vascolari
- c. L'ipercalcemia ridimensiona i livelli di PTH.

POSSIBILI INTERVENTI TERAPEUTICI

La presenza di livelli calcemici persistentemente elevati dopo il trapianto di rene, ancor più se associati ad un iperparatiroidismo residuale di grado medio-elevato, è stata considerata per lungo tempo una indicazione forte alla paratiroidectomia (PTX).

È comunque da sottolineare che, in assenza di chiare Linee Guida al proposito, l'indicazione chirurgica si basa su criteri molto variabili da centro a centro. Non esiste, infatti, consenso su quali siano i livelli di calcemia e PTH al di sopra dei quali fornire tale indicazione. Inoltre numerose incertezze rimangono su quale tipo di PTX eseguire: totale, subtotale con o senza impianto di un frammento di ghiandola paratiroidea "normale". A complicare le idee su tale indicazione vi sono state recenti segnalazioni di un possibile peggioramento della funzione del rene trapiantato a seguito di PTX (48, 49), sebbene più recenti revisioni di un'ampia casistica sembrerebbero smentire o quantomeno ridimensionare la preoccupazione di un effetto nocivo sulla funzione dell'organo trapiantato da parte della PTX (50).

Dover affrontare un intervento di PTX nelle prime fasi del post-trapianto in presenza di un'ipercalcemia severa rimane comunque un problema non sempre di facile soluzione clinica. Per questi motivi alcuni centri di trapianto indicano come obbligatoria la PTX pre-trapianto per gradi di iperparatiroidismo che si considerano suscettibili di evoluzione ipercalcemica nel post-trapianto.

A questo indirizzo interventistico si va contrapponendo una nuova tendenza conservatrice che trova fondamento su due argomentazioni principali. La prima si basa sulla considerazione che è possibile attendersi una involuzione più o meno spontanea dell'iperplasia paratiroidea nel post-trapianto. Una prima osservazione che suffragherebbe tale ipotesi fu fatta alcuni anni

fa in uno studio nel quale veniva valutata la massa paratiroidea in un gruppo di pazienti studiati a 1 e a 6 mesi dopo trapianto (51). La metodologia di studio era quella della stimolazione della secrezione massimale di PTH ottenuta con induzione di ipocalcemia. In queste condizioni, gli Autori dimostravano che i parametri secretivi, indicatori della massa paratiroidea, tendevano a normalizzarsi dal primo al sesto mese. A questo studio si sono poi aggiunte più recenti osservazioni effettuate su paratiroidi asportate da pazienti uremici in dialisi e da pazienti portatori di trapianto renale, con un livello confrontabile di iperplasia nodulare. I risultati di questi studi dimostrerebbero che gli eventi cellulari replicativi sono inferiori e gli eventi apoptotici più frequenti nelle ghiandole paratiroidee dei pazienti trapiantati rispetto a quelli riscontrabili nelle ghiandole dei pazienti uremici in dialisi (52). Queste osservazioni sembrerebbero suggerire la possibilità che le ghiandole paratiroidee, pur in fase di iperplasia nodulare, potrebbero andare incontro ad eventi regressivi dopo il trapianto renale. Inoltre, che una regressione dell'iperplasia ghiandolare pur in fase avanzata possa essere un evento possibile è suggerito dalle recenti segnalazioni di un gruppo Italiano che avrebbe dimostrato con metodo ecografico una regressione dimensionale e delle caratteristiche di vascularizzazione di ghiandole paratiroidee, dopo prolungato trattamento con calcimimetico (53). Quest'ultima segnalazione introduce poi la seconda delle argomentazioni su cui si basa la tendenza conservatrice. È noto che l'uso del calcimimetico ha notevolmente aumentato la possibilità di controllare le alterazioni del metabolismo minerale nel paziente in dialisi, anche per quei livelli di iperparatiroidismo che in passato erano stati appannaggio esclusivo della terapia chirurgica. Se questo da un lato ha ridimensionato l'esigenza di ricorrere all'azione del chirurgo dall'altro ha riproposto il problema di come comportarsi con un paziente in lista di trapianto renale, con grave iperparatiroidismo pur controllato dalle nuove terapie mediche. Il problema nasce ancora più dalla considerazione che tale nuovo farmaco non è al momento prescrivibile nel paziente trapiantato.

Di fatto, negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi effettuati su piccoli gruppi di pazienti trapiantati con iperparatiroidismo persistente associato ad ipercalcemia, trattati con cinacalcet (54-57). Tutti questi studi hanno dato risultati relativamente omogenei, descrivendo una buona efficacia del farmaco nel determinare un calo della calcemia, un discreto incremento della fosforemia, un certo grado di ipercalcemia e un grado variabile di riduzione dei livelli di PTH. Se gli effetti sulla calcemia e fosforemia sono da considerare sicuramente positivi, non altrettanto si può dire dell'effetto ipercalcemico che è stato saltuariamente riportato, in particolare in presenza di ipercalcemia

importante (57). È utile a tal proposito citare la segnalazione recente di un caso di nefrocalcinosi, sviluppatosi dopo inizio di terapia con cinacalcet (58).

Per quanto riguarda la possibile interferenza farmacologica con la terapia immunosoppressiva, non sembrerebbe esserci invece alcuna influenza di cinacalcet sul metabolismo dei principali farmaci immunosoppressivi (59).

Controversa rimane anche l'indicazione all'uso della vitamina D in questo contesto clinico: è infatti evidente che l'uso di tale vitamina in presenza di valori elevati di calcemia può indurre un ulteriore peggioramento del quadro ipercalcemico e andrebbe pertanto evitato. È altrettanto utile ricordare però che il deficit vitaminico D è condizione tutt'altro che rara nei pazienti portatori di trapianto renale (18, 60) e che la somministrazione di supplementazioni vitaminiche D può essere utile, se non necessaria. Sarà quindi da tener presente che è possibile attendersi in qualche caso lo sviluppo di episodi ipercalcemici una volta che il deficit vitaminico sia stato colmato. Questa considerazione non deve frenare dalla correzione del deficit di vitamina D in questi pazienti, ma implica la necessità di avere uno stretto controllo dei valori calcemici durante tale terapia supplementiva. Per completezza di informazione, è comunque da segnalare che un recente studio nel quale il deficit vitaminico D veniva corretto con colecalciferolo non veniva riportato nessuno evento avverso maggiore legato all'ipercalcemia (61).

È possibile che la disponibilità dell'uso di analoghi della vitamina con minore effetto calcemizzante possa rappresentare un vantaggio in un prossimo futuro anche in questo campo.

In sintesi, il controllo dell'ipercalcemia dopo trapianto di rene può essere ottenuto innanzitutto con l'ottimizzazione del controllo dell'iperparatiroidismo nella fase pre-trapianto. L'indicazione alla paratiroidectomia sia prima che dopo trapianto, come soluzione dell'ipercalcemia associata all'iperparatiroidismo persistente, sarà verosimilmente ridimensionata sempre di più nel prossimo futuro, quando sarà possibile utilizzare i nuovi farmaci anche dopo il trapianto.

TEST DI VERIFICA

5) Quale di queste affermazioni è corretta?

- La PTX dopo trapianto induce un miglioramento della funzione renale
- La PTX dopo trapianto è indicata in presenza di ipercalcemia grave, iperparatiroidismo severo non responsivi alla terapia medica
- La PTX dopo trapianto è sempre controindicata.

6) Quale di queste affermazioni è errata?

- Il calciomimetico può indurre ipocalciuria nel trapiantato renale
- Il calciomimetico determina un aumento della fosfatemia nel trapiantato renale
- Il calciomimetico non sempre è efficace nel ridurre il PTH nel paziente con trapianto renale.

RIASSUNTO

L'ipercalcemia è un fenomeno relativamente frequente dopo il trapianto renale, e quando correttamente valutata (calcio ionizzato o corretto per i valori di albuminemia) è riscontrabile in circa il 10-15% dei pazienti. Il picco di frequenza va valutato dopo il terzo mese e in genere tende a mantenersi relativamente costante anche nel prosieguo, sebbene una moderata attenuazione dell'entità del fenomeno possa essere attesa nel lungo termine.

Numerosi fattori sono stati identificati come potenzialmente causali dell'ipercalcemia post-trapianto renale. Il fattore che però è riconosciuto come principale è il livello di iperparatiroidismo residuale, eredità della storia uremica che precede il trapianto.

L'ipercalcemia è stata suggerita come potenziale causa di patologia sia per l'organo trapiantato (aumento delle calcificazioni parenchimali con riduzione della sopravvivenza dell'organo) che per altri organi ed apparati (induzione di calcificazioni vascolari, eritrocitosi, pancreatite). Mancano comunque dimostrazioni certe di un rapporto causale tra gli elevati livelli calcemici e gli eventi clinici. Inoltre, essendo spesso l'ipercalcemia del post-trapianto associata ad un iperparatiroidismo persistente di entità importante, non è possibile discriminare quanto di tali effetti sia conseguenza degli elevati livelli calcemici di per sé o dei livelli elevati di PTH. Manca infine una chiara evidenza che la correzione dell'ipercalcemia porti alla risoluzione dei problemi clinici con i quali è associata.

Per ridurre l'incidenza dell'ipercalcemia post trapianto il modo più efficace è rappresentato dall'ottimizzazione del controllo dell'iperparatiroidismo nella fase pre-trapianto.

La paratiroidectomia ha rappresentato a lungo l'unica soluzione terapeutica all'ipercalcemia associata ad iperparatiroidismo persistente dopo il trapianto. L'uso del calciomimetico in questo quadro clinico si presenta come promettente, pur con alcuni aspetti ancora non del tutto chiariti. È verosimile attendersi pertanto che l'approccio terapeutico dell'ipercalcemia dopo trapianto renale cambi radicalmente in un prossimo futuro.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, Wüthrich RP, Ambühl PM. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation* 2007; 84 (9): 1151-7.
2. Koç M, Bihorac A, Ozener CI, Kantarci G, Akoglu E. Severe hyperkalemia in two renal transplant recipients treated with standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (3): E18.
3. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (2): 436-42.
4. Mohsin N, Jha A, Al Maimani Y, Malvathu R, Kallankara S. Hypomagnesemia as a cause of severe cardiac arrhythmias in the immediate postoperative period: a renal transplant case report. *Transplant Proc* 2003; 35 (7): 2652.
5. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15 (2): 97-104.
6. Chatterjee SN, Friedler RM, Berne TV, Oldham SB, Singer FR, Massry SG. Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation. *Nephron* 1976; 17 (1): 1-7.
7. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1983; 52 (205): 67-78.
8. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007; 21 (4): 558-66.
9. Ramezani M, Einollahi B, Asl MA, et al. Calcium and phosphorus metabolism disturbances after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (4): 1033-5.
10. Messa P, Vallone C, Mioni G, et al. Direct in vivo assessment of parathyroid hormone-calcium relationship curve in renal patients. *Kidney Int* 1994; 46 (6): 1713-20.
11. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (3): 665-72. Epub 2009 Mar 4.
12. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 99-120.
13. Massari PU. Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 1412-21.
14. McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B, Bennett WM. Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int* 1982; 22 (6): 662-70.
15. Rodriguez M, Martin-Malo A, Martinez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 1991; 40: 1055-62.
16. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Födinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7 (11): 2515-21. Epub 2007 Aug 24.
17. Saha HH, Salmela KT, Ahonen PJ, et al. Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28 (1): 21-7.
18. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7 (11): 2546-52. Epub 2007 Oct 1.
19. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (2): 551-8.
20. Schankel K, Robinson J, Bloom RD, et al. Determinants of coronary artery calcification progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7 (9): 2158-64. Epub 2007 Jul 19.
21. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (3): 685-90. Epub 2009 Feb 11.
22. Messa P, Brezzi B, Cresseri D, et al. Hypercalcemia is associated with aortic calcification progression after renal transplantation. *NDT plus* 2008; 1: ii196.
23. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325 (8): 544-50.
24. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58 (4): 1788-96.
25. Wu MS, Hung CC, Chang CT. Renal calcium handling after rapamycin conversion in chronic allograft dysfunction. *Transpl Int* 2006; 19 (2): 140-5.
26. Epstein FH. Calcium and the kidney. *Am J Med* 1968; 45 (5): 700-14.
27. Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Davidsen AM, Cameron JS, Grunfeld JP. Ed. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press 1998; 1375-96.
28. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349 (24): 2326-33.
29. Pinheiro HS, Câmara NO, Osaki KS, De Moura LA, Pacheco-Silva A. Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival. *Am J Transplant* 2005; 5 (2): 323-9.
30. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Paul LC, Bruijn JA, van Es LA. Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation* 2004; 77 (6): 868-73.
31. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 1934-41.
32. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluo ullari C, Akçay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006; 38 (2): 480-2.
33. Habbig S, Beck BB, Feldkötter M, et al. Renal allograft calcification – prevalence and etiology in pediatric patients. *Am J Nephrol* 2009; 30 (3): 194-200. Epub 2009 Apr 30.
34. O'Rourke B. The ins and outs of calcium in heart failure. *Circ Res* 2008; 102 (11): 1301-3.
35. Dayanithi G, Viero C, Shibuya I. The role of calcium in the action and release of vasopressin and oxytocin from CNS neurones/terminals to the heart. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl. 8): 7-26.
36. Gusev K, Domenighetti AA, Delbridge LM, Pedrazzini T, Niggl E, Egger M. Angiotensin II-mediated adaptive and maladaptive remodeling of cardiomyocyte excitation-contraction coupling. *Circ Res* 2009; 105 (1): 42-50. Epub 2009 May 28.
37. Nguyen PT, Coche E, Goffin E, et al. Prevalence and determinants of coronary and aortic calcifications assessed by chest CT in renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 2007; 27 (4): 329-35. Epub 2007 May 16.
38. Bubenicek P, Kautznerova D, Sotornik I, Adamec M, Lanska V, Teplan V. Coronary calcium score in renal transplant recipients. *Nephron Clin Pract* 2009; 112 (1): c1-8. Epub 2009 Mar 26.
39. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997; 132 (2): 245-50.
40. Perazella MA, Bia MJ. Posttransplant erythrocytosis: case report and review of newer treatment modalities. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3 (10): 1653-9.
41. Gaston RS, Julian BA, Barker CV, Diethelm AG, Curtis JJ.

- Enalapril: safe and effective therapy for posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 1993; 25: 1029-31.
42. Danovitch GM, Jamgotchian NJ, Eggena PH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis. Clinical experience and observation of mechanism. *Transplantation* 1995; 60 (2): 132-7.
 43. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100 (9): 2310-4.
 44. Kurella M, Butterly DW, Smith SR. Post transplant erythrocytosis in hypercalcemic renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3 (7): 873-7.
 45. Akcay A, Kanbay M, Huddam B, et al. Relationship of post-transplantation erythrocytosis to hypercalcemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37 (7): 3103-5.
 46. Goldberg LD, Herschmann EM. Letter: Hypercalcemia and pancreatitis. *JAMA* 1976; 236 (12): 1352.
 47. Frick TW, Fryd DS, Sutherland DE, Goodale RL, Simmons RL, Najarian JS. Hypercalcemia associated with pancreatitis and hyperamylasemia in renal transplant recipients. Data from the Minnesota randomized trial of cyclosporine versus antilymphoblast azathioprine. *Am J Surg* 1987; 154 (5): 487-9.
 48. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (8): 1714-20. Epub 2005 May 26.
 49. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 584-91. Epub 2006 Oct 11.
 50. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (6): 1730-7. Epub 2007 Mar 19.
 51. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999; 56 (2): 642-9.
 52. Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al. Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis. *Kidney Int* 2006; 70 (2): 363-70. Epub 2006 May 31.
 53. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (3): 982-9. Epub 2009 Jan 30.
 54. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wüthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1736.
 55. Szwarc I, Argilés A, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, Mourad G. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006; 82: 675-80.
 56. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2362-5. Epub 2007 May 17.
 57. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwöger E, Hörl WH, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86 (7): 919-24.
 58. Peng LW, Logan JL, James SH, Scott KM, Lien YH. Cinacalcet-associated graft dysfunction and nephrocalcinosis in a kidney transplant recipient. *Am J Med* 2007; 120: e7-9.
 59. Falck P, Vethe NT, Asberg A, et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1048-53. Epub 2007 Oct 23.
 60. Thiem U, Heinze G, Segel R, et al. VITA-D: cholecalciferol substitution in vitamin D deficient kidney transplant recipients: a randomized, placebo-controlled study to evaluate the post-transplant outcome. *Trials* 2009; 10: 36.
 61. Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, et al. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int* 2009; 75 (6): 646-51. Epub 2008 Oct 15.