

**VI SESSIONE POSTER**  
**METABOLISMO CALCIO FOSFORO**  
**Giovedì, 9 Ottobre 2008 – ore 14.15-15.20**

**PREVALENZA DELLE ALTERAZIONI DELLA VIT. D, DEL PTH, DEL CALCIO E FOSFORO IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CON NEFROPATIA CRONICA STADIO 3-4: ESPERIENZA DI UN CENTRO**

Mannarino A, Becherelli P, Tosi B, Grimaldi C

SC Nefrologia e Dialisi, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, ASF, Firenze

**Introduzione.** Le alterazioni del sistema vit. D e PTH appaiono precocemente nel corso della malattia renale cronica (CKD) ma sono frequentemente sottostimate perché i valori di calcemia e fosforemia (P), comunemente eseguiti, generalmente sono compresi in un range di normalità.

**Scopo.** Lo scopo del nostro lavoro è quello di valutare i rapporti esistenti tra alcune variabili del sistema vit. D / PTH (livelli sierici di calcio, P, PTH, calcidiolo, calcitriolo) in un gruppo di pazienti affetti da CKD stadio 3-4 in assenza di terapia con vit. D.

**Materiali e metodi.** Studio trasversale condotto su 57 pazienti affetti da CKD 3-4, afferenti random al nostro ambulatorio, non a dieta ipofosforica/ipoproteica: CKD 3 N= 34; CKD 4 N= 23. Lo stadio 3 è stato suddiviso in 3 a (GFR 59-45 ml/min) e 3 b (44-30); lo stadio 4 in 4 a (29-20 ml/min) e 4 b (19-15).

Età media anni 73.1 (DS 9.3); maschi 70%, femmine 30%; diabete mellito 42%.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma MedCalc.

**Risultati.** Il 68% dei paz. presenta una insufficienza od un deficit di calcidiolo (< 30 ng/ml). Il PTH è nel range KDOQI nel 33% dei paz. CKD 3 e nel 22% dei paz. CKD 4.

Il PTH pg /ml (mediana) aumenta con la riduzione del GFR: 55 (3 a) 91 (3 b); 122 (4 a); 207 (4 b).

Il calcitriolo pg/ml (mediana) si riduce con il GFR: 34 (3 a); 29 (3 b); 23 (4 a); 9 (4 b).

La P mg /dl aumenta da 3 a 4 (stadio 3-4) (p < 0.0001).

Una regressione multipla tra P con PTH e GFR mostra una relazione significativa di entrambe le variabili su P (R<sup>2</sup> = 0.53; p<0.001).

Il calcitriolo mostra una relazione significativa con il GFR (R<sup>2</sup> = 0.24; p=0.008).

Il calcidiolo si correla con l'età (r = -0.278; p=0.03), con il PTH (r = -0.424; p = 0.001) ma non con il GFR.

**Conclusioni.** L'iperparatiroidismo (IPS) si osserva nel 64% dei nostri pazienti (55% stadio 3; 78% stadio 4) e compare già nello stadio 3, correlato ai livelli di P. Nello stadio 4 a alla ritenzione del P si aggiunge il deficit del calcitriolo (< 22 pg/ml) e lo slope della curva del PTH sul GFR si sposta verso l'alto.

Il 68% dei nostri pazienti, indipendentemente dai valori di GFR, presenta una insufficienza od deficienza dei livelli di calcidiolo che correla in modo significativo con il PTH e con l'età.

Il trattamento dell'IPS nella CKD 3-4 deve basarsi su tre cardini: 1. restrizione di fosforo nella dieta; 2. ripristino dei depositi di calcidiolo a valori > 30 ng/ml; 3. trattamento dell'IPS con vit. D attiva od analoghi.

87

mcg/sett nel gruppo PC; mentre si osservava un andamento opposto nei pazienti con duplice terapia (PC+CN), dose media di mantenimento 17-15 mcg sett. La dose media di CN era di 25-30 mg/die.

**Conclusioni.** La terapia con PC permette di correggere l'iperPTH più facilmente rispetto ai farmaci di "vecchia generazione". Una minore "aggressività" terapeutica utilizzando dosi minori di PC ci permette sia di ridurre gli episodi di ipercalcemia che di evitare sospensioni terapeutiche con frequente rebound dei livelli plasmatici di iPTH. La associazione di PC e CN è stata molto utile soprattutto in quei casi in cui l'ipercalcemia limitava l'utilizzo della vitamina D.

**TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO (SHPT) CON ANALOGO DELLA VITAMINA D E CALCIOMIMETICO IN UN GRUPPO DI PAZIENTI IN EMODIALISI. ESPERIENZA DI OLTRE 2 ANNI IN UN CENTRO DIALISI**

Grimaldi C, Becherelli P, Salvadori M, Mannarino A

S.C. Nefrologia e Dialisi, Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio, ASF, Firenze

**Introduzione.** L'SHPT, caratterizzato dalla iperplasia delle paratiroidi e da livelli plasmatici di paratormone (iPTH) costantemente elevati, accompagna comunemente la nefropatia cronica. Le terapie convenzionali fino ad ora adottate per il trattamento dell'SHPT presentano alcuni limiti. Negli ultimi anni sono stati immessi sul mercato nuovi farmaci: Paracalcitolo (PC) analogo della vitamina D e Cinacalcet (CN) calcimimetico.

**Scopo.** Lo scopo dello studio è stato quello di valutare, retrospettivamente, l'efficacia e la sicurezza di tali farmaci in un gruppo di pazienti (pz) in emodialisi affetti da SHPT.

**Materiali e metodi.** Sono stati valutati 49 pz in trattamento emodialitico (HD) da almeno 6 mesi.

I pz esaminati avevano, con la terapia tradizionale, o livelli plasmatici di PTH >300 pg/ml o livelli di PTH nei range (KDOQI), ma con calcemia >/= 10.5 mg%, o fosforemia >6.5 mg% o CaxFos >/= 65.

○ 31 pz (età media 67.61 +/- 6.45 SD anni ed età dialitica media 6.45 +/- 1.1.2 SD anni) erano in terapia con solo PC (EV a fine dialisi)

○ 18 pz (età media 62.44 +/- 3.99 SD anni ed età dialitica media 10.44 +/- 6.6 SD anni) erano in terapia sia con PC (EV a fine dialisi) che con CN (per os)

Abbiamo valutato: calcemia, fosforemia, Caxfos, Fosf.alc, iPTH nei 6 mesi che precedevano l'introduzione del farmaco e nei successivi 29 (gruppo PC) e 26 (gruppo PC+CN) mesi.

**Risultati.** I livelli medi di iPTH, confrontati con i valori basali, si sono significativamente ridotti al 6° mese (p=0.0003 e p=0.0024), al 12° mese (p=0.0020 e p=0.0024) e al termine del follow-up, in entrambi i gruppi (PC e PC+CN rispettivamente).

Il 70% dei pazienti nel gruppo PC aveva raggiunto i livelli target KDOQI già al 2° mese, mentre nel gruppo PC+CN tale percentuale si otteneva al 12° mese di terapia.

Rilievo di un transitorio incremento, staticamente significativo (p=0.0023), dei livelli di calcemia (9.21 mg% basale e 9.70 dopo 6 mesi di terapia) nel gruppo con solo PC. Fatto confermato dal rilievo, contemporaneo, di un maggior numero di pazienti con almeno un episodio di ipercalcemia (calcemia >10.5 mg%) al 6° mese di terapia. Tale evento è stato corretto con la sola riduzione della dose di PC somministrata (da PTH/80 a PTH/120).

Nessuna modifica statisticamente significativa della calcemia nel gruppo PC+CN, della fosforemia e della fosfatasi alcalina in entrambi i gruppi. La dose media di PC all'inizio della terapia era 17 mcg/sett e progressivamente si riduceva stabilizzandosi sui 12-10

(segue)

**IL PARACALCITOLO EV A BASSO DOSAGGIO È EFFICACE E SICURO NEL RAGGIUNGERE E MANTENERE I TARGET DELLE LINEE GUIDA NEL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NEI PAZIENTI IN EMODIALISI**

Cozzolino M, Pasho S, Fallabrino G, Gallieni M, Branaccio D

U.O. Nefrologia e Dialisi, Cattedra di Nefrologia, A.O. San Paolo, Università di Milano, Milano

**Introduzione.** L'iperparatiroidismo secondario (IS) è una delle più comuni complicanze nei pazienti in emodialisi (ED). Il trattamento dell'IS comprende la correzione dell'iperfosforemia, dell'ipocalcemia e del deficit di vitamina D. Il calcitriolo (CT) riduce la secrezione di PTH e l'iperplasia delle paratiroidi, aumentando però l'assorbimento di calcio (Ca) e fosforo (P) a livello intestinale. Al contrario, il paracalcitolo (PCT) è un attivatore selettivo del recettore della vitamina D (VDRA), che riduce i livelli di PTH, senza aumentare i livelli sierici di Ca e P.

**Scopi.** In questo studio osservazionale abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza di PCT in termini di soppressione di PTH, senza incrementare i livelli plasmatici di Ca e P.

**Pazienti e metodi.** 21 pazienti clinicamente stabili in ED affetti da IS sono stati trattati con PCT ev, con un follow-up di 2 anni. Il 90% di questi pazienti era già in terapia con CT per os o ev. Dopo 3 settimane di wash-out tutti i pazienti sono stati trattati con PCT ev ad un dosaggio di 20 mcg/settimana (PCT/CT=3.3). Il dosaggio medio di PCT ev durante lo studio è stato poi ridotto a 15+5 mcg ev /settimana (PCT/CT=2.5).

**Risultati.** I risultati dello studio sono riportati in Tabella I. Dopo 12 mesi di terapia con PCT ev i livelli sierici medi di PTH si sono ridotti 295+137 pg/ml (riduzione del 55.5% rispetto ai valori basali, con il 70% dei pazienti che ha raggiunto il target delle linee guida K/DOKI). Nel secondo anno di osservazione, la terapia con PCT ev ha mantenuto il 78% dei pazienti in target, con livelli sierici di Ca, P e fosfatasi alcalina invariati. Nessun paziente ha riferito effetti collaterali correlabili alla somministrazione di PCT ev.

**Conclusioni.** In conclusione, questo studio dimostra come il PCT ev a basso dosaggio sia efficace e sicuro nel trattamento dell'IS e come rappresenti un'arma terapeutica di prima scelta nella terapia dei pazienti in ED.

Tabella I

n=21	PTH (pg/ml)	Ca++ (mmol/l)	Ca tot (mg/dl)	P (mg/dl)	FA (U/L)
basale	648±223	1.17±0.10	9.3±0.6	4.7±1.7	396±144
12 mesi	295±137*	1.16±0.07	9.4±0.5	5.3±1.7	377±143
24 mesi	243±164*	1.18±0.07	9.3±0.5	5.0±1.3	373±165

\*p&lt;0.01 vs. basale

88

89

**UTILIZZO DEL CALCIOMIMETICO NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCALCEMIA PRE E POST TRAPIANTO RENALE**

Menegatto A, Gravellone L, Palmieri N, Bracchi O, Amar K  
U.O. Nefrologia e Dialisi, Presidio Ospedaliero Ubolde Cernusco s/N, AO Melegnano, Milano

In letteratura sono pochi i dati relativi all'utilizzo del Calciomimetico nel paziente trapiantato. Alcuni studi condotti su un numero esiguo di pazienti hanno evidenziato un ruolo efficace del Calciomimetico sul controllo del metabolismo Ca-P nel trapiantato. Presentiamo un caso di perdita di efficacia del Calciomimetico sul controllo della calcemia (Ca) in seguito a trapianto (Tx) renale.

**Sintesi Clinica.** Uomo, 57 anni, IRC secondaria a nefronoftisi.  
2001: prima diagnosi di iperparatiroidismo (HPTH) secondario. 2003: FAV distale.  
2004: inizio HD  
03\07: Tx renale

**TRATTAMENTO HPTH prima TX**

	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Terapia (th)
2001-2003	9.6	4.2	252	Calcitriolo 0,25 µ\die os
12\04	9.7	4.4	785	Calcitriolo 1µ 3\sett os
02\05	10.6	4.3	990	Calcitriolo 2fl x3\sett ev
02\05	11.1	5.3	738	Calcitriolo 2fl x3\sett ev
03\05	10.3	4.5	822	stop Calcitriolo ev Paracalcitolo ev 10 µ x3\sett
08\05	11.2	4	630	stop Paracalcitolo Cinacalcet 30 mg\die
09\05	8.7	3.6	420	Cinacalcet 60 mg\die + calcitriolo 0.5 µ x3\sett os.

Dal 2005 al TX progressivo ↑ Cinacalcet fino a 90 mg/dl + calcitriolo per os, buon controllo Ca/P (no chelanti), PTH 300-400 pg/ml, ALP normale. Intolleranza gastrica a Cinacalcet.

TX: Alla dimissione Crs 4.4 mg/dl, urea 144 mg/dl, PTH 487 pg/ml con ↑ calcemia (Ca 10.4 mg/dl, P 6.3 mg/dl).

Th immunosoppressiva (i.s.): Tacrolimus 1 mg x 2; MMF 1 g x 2; Metilprednisolone 16 mg/die.

A tre mesi dal Tx: Crs 2 mg/dl, PTH 209 pg/ml e ↑ calcemia ( 11.1). Ripreso Cinacalcet 30 mg/die.

(segue)

**RADIOOPACITÀ INTESTINALE DEL CARBONATO DI LANTANIO**

Gaiter A, Gabrielli D, Manes M, Paternoster G, Molino A, Pellù V, Bonfant G, Nebiolo PE S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Umberto Parini" di Aosta, Aosta

Presentiamo il caso un paziente emodializzato che, in occasione dell'esecuzione di un clisma opaco, ha mostrato un'intensa opacità intestinale alla radiografia diretta dell'addome con evidente disegno delle austrature coliche prevalentemente a carico del colon discendente e del sigma. Si tratta di un uomo di 59 anni che assumeva da tre mesi carbonato di lantano a medio dosaggio per iperfosforemia persistente. Escluso il dato anamnestico di assunzione di contrasto nelle settimane precedenti l'indagine, abbiamo ipotizzato il possibile ruolo del carbonato di lantano, come causa della radiopacità evidenziata. In letteratura, infatti, sono sinora segnalati tre casi di intensa radiopacità intestinale di frammenti di carbonato di lantano non adeguatamente masticato e polverizzato. Dal momento che il lantano, metallo pesante con numero atomico 57 vicino al Bario, utilizzato in biologia molecolare come tracciante elettrodenso, mostra anche nell'uomo uno scarso assorbimento intestinale, abbiamo ritenuto opportuno verificare se il lantano si fosse fissato alla parete intestinale o se fosse solamente in transito. Dopo tre giorni di sospensione del farmaco e adeguata pulizia intestinale con lassativi, il controllo radiografico dell'addome non mostrava più alcun segno di presenza del farmaco. Il caso clinico conferma che il farmaco non viene assorbito dalla parete intestinale e suggerisce l'opportunità di sospendere il carbonato di lantano alcuni giorni prima dell'esecuzione di un esame radiologico e l'importanza di effettuare un'adeguata pulizia intestinale. In caso di esecuzione di esami urgenti il radiologo deve essere correttamente informato della terapia con carbonato di lantano.

91

**TRATTAMENTO HPTH dopo TX**

	CrS (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	PTH (pg/ml)	ALP (U/l)	Th
08/07	2.4	11.6	3.6	202	153	Cinacalcet 60 mg\die
09/07	2.3	10.9	2.5	227	129	↑ Cinacalcet a 90 mg\die
10/07	2.1	11.1	2.6	222	116	No risposta, stop Cinacalcet
12/07	2.0	11.4	2.35	356		No th.
02/08	2.0	11.1	2.6	222	116	No th

Vit D 11.4 ng/ml Ca-u 6.42 mmol/die P-u 22.8 mmol/die  
Ecografia (2/08): due formazioni solide, vascolarizzate, di natura paratiroidea, di 16 e 12 mm, ai poli tiroidei inferiori dx e sx.

Scintigrafia (2/08): neg.

Si conclude per HPTH terziario con ipercalcemia non responsiva ad alcuna th medica e pertanto, in accordo con le K\DOQI, si procede a paratiroidectomia subtotale (03/08), con riscontro istologico di iperplasia diffusa.

Successiva normalizzazione calcemia, con supplementazione per os. (Ca 7.6 mg/dl; P 4.3 mg/dl; PTH 27 pg/ml); Crs stabile (1.9 mg/dl); pressione arteriosa ed assetto lipidico normali.

**Conclusioni.** Il caso presentato mostra evidente perdita di efficacia del Calciomimetico nel controllo della calcemia dopo Tx (anche in assenza di lesioni paratiroidi nodulari).

Cinacalcet non ha influenzato il dosaggio della terapia immunosoppressiva.

Le tecniche diagnostiche di Imaging hanno mostrato ridotta sensibilità.

90

**MARKERS DEL METABOLISMO MINERALE IN DIALISI A UN ANNO DALLE NUOVE LINEE GUIDA. RISULTATI DI UN AUDIT TRA SETTE CENTRI LOMBARDI**

Conte F<sup>1</sup>, Gravellone L<sup>1</sup>, Farina M<sup>2</sup>, Ferrario G<sup>3</sup>, Santagostino G<sup>4</sup>, Spotti D<sup>5</sup>, Viganò MR<sup>6</sup>, Angelini C<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia e Dialisi Ospedale Ubolde Cernusco S/Naviglio, Milano; <sup>2</sup>Nefrologia e Dialisi Ospedale Maggiore, Lodi; <sup>3</sup>Nefrologia e Dialisi Ospedale Civile, Vimercate, Milano; <sup>4</sup>Nefrologia e Dialisi Ospedale di Circolo Desio, Milano; <sup>5</sup>Nefrologia e Dialisi IRCCS HSR, Milano; <sup>6</sup>Nefrologia e Dialisi Ospedale S. Gerardo, Monza, Milano; <sup>7</sup> Nefrologia e Dialisi Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano

Le linee guida K/DOQI (2003) e SIN (2007) pongono l'attenzione su un più stretto controllo dei parametri biochimici del metabolismo minerale, in particolare sui livelli di PTH, Ca, P e CaxP, in considerazione dell'importante ruolo nelle calcificazioni cardiovascolari. Lo studio si propone di valutare lo stato di adeguamento alle linee guida e l'utilizzo di farmaci per il controllo del metabolismo Ca-P in 7 centri dialisi lombardi in un'area geografica omogenea. Sono stati analizzati i dati del metabolismo minerale e i rispettivi trattamenti relativi ai pazienti prevalentemente al marzo 2008, in trattamento dialitico extracorporeo e peritoneale. Sono stati analizzati 908 pazienti (825 ED e 83 DP) così distribuiti tra i centri:

	A	B	C	D	E	F	G
ED	124	85	58	107	114	195	142
DP	17	3	9	1	18	35	0

I rispettivi parametri del metabolismo minerale ottenuti sono stati:

	Ca mg/dl	P mg/dl	Ca x P	iPTH) pg/dl
ED media (DS)	9.04 (0.64)	4.56 (1.36)	50.58 (67.75)	279.58 [266.51]
PD media (DS)	9.18 (0.55)	4.80 (1.16)	44.21 (11.43)	245.46 [175.47]

Questi parametri sono stati valutati in funzione dei target previsti dalle LG, come % di pazienti distribuiti nei range consigliati e rispettivamente negli intervalli inferiori e superiori.

	< 8.4	>8.4<9.5	>9.5
<b>Calcemia mg/dl</b>			
ED	11.4	69.3	19.3
PD	8.4	62.7	28.9
<b>Fosforemia mg/dl</b>	<3.5	≥3.5≤5.5	>5.5
ED	20.0	59.0	21.0
PD	8.4	74.7	16.9
<b>iPTH pg/ml</b>	<150	≥150<300	>300
ED	29.7	36.6	33.7
PD	28.0	43.9	28.0
<b>Ca x P mg<sup>2</sup>dl<sup>2</sup></b>	≤ 55	> 55	
ED	87.6	12.4	
PD	85.5	14.5	

(segue)

Il raggiungimento simultaneo di più target risulta progressivamente decrescente, cosicché solo il 16% raggiunge tutti i target in ED ed il 23% in DP a fronte di un 5.5% del DOPPS2. Il 22.6% dei pazienti non assume chelanti del P, il 52.3% ne assume uno solo, il 21.3% due, e il 3.4% tre. Il chelante più utilizzato è a base di Calcio (45.7%) seguito da Sevelamer (29.1%), da composti di Al (18.4%) e da carbonato di lantanio (6.8%). Il 60% dei pazienti risulta in trattamento con Vit. D (calcitriolo o analoghi), mentre il 10% è trattato con calcimimetici. I valori di iPTH e di P si distribuiscono in relazione inversa al numero di chelanti in terapia.

N chelanti	0	1	2	3
P media (DS)	4.01 (1.21)	4.67 (1.31)	4.96 (1.34)	5.06 (1.54)
iPTH media (DS)	228.6 (220.11)	273.5 (247.50)	321.93 (300.10)	357.8 (329.37)

Tra i centri si è osservata una omogeneità per quanto riguarda la % di pazienti che raggiungono i target per il Ca e per il Ca x P, mentre si è osservata maggior variabilità per quanto concerne i target P e PTH. L'utilizzo dei calcimimetici presenta ampia variabilità all'interno dei centri (dal 2% al 16%).

**Conclusioni.** Dai dati riportati si evidenzia una buona percentuale di pazienti che rientrano nei singoli target delle LG, in riferimento anche ai dati DOPPS, mentre il raggiungimento complessivo della normalizzazione di tutti i parametri sembra ancora difficile, anche se la percentuale di pazienti che raggiungono i 4 target è significativamente superiore.

92

**PROCESSO DI CALCIFICAZIONE SPONTANEA DI CELLULE RENALI IN COLTURA PROVENIENTI DA UN PAZIENTE AFFETTO DA MSK E PORTATORE DI UNA MUTAZIONE DEL GENE GDNF**

Mezzabotta F<sup>1</sup>, Ceol M<sup>1</sup>, Del Prete D<sup>1</sup>, Tiralongo E<sup>1</sup>, Lupo A<sup>2</sup>, Fabris A<sup>2</sup>, Torregrossa R<sup>1</sup>, Basso F<sup>3</sup>, D'Angelo A<sup>3</sup>, Gambaro G<sup>2</sup>, Anglani F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Istomorfologia e Biologia Molecolare del Rene, Clinica Nefrologica, Università di Padova, Padova; <sup>2</sup>Clinica Nefrologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova, Padova; <sup>3</sup>Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona, Verona

**Introduzione.** È nostra scoperta recente che mutazioni del gene GDNF possono essere responsabili direttamente o in sinergia con il gene RET dell'insorgenza di MSK in un sottogruppo di pazienti con calcolosi renale e MSK bilaterale (cisti e nefrocalcolosi papillare). La patogenesi della calcolosi ossalico-calcica è ancora argomento di indagine. Le placche di Randall (PR) agiscono come siti di ancoraggio per la formazione di calcoli. La presenza di idrossiapatite potrebbe deporre per un processo di biomineralizzazione attiva.

**Scopo.** L'asportazione di carcinoma renale in paziente con MSK e mutazione IVS2+18G>A di GDNF ci ha dato l'opportunità di studiare il significato funzionale della mutazione di GDNF a livello renale e di verificare l'ipotesi che cellule papillari possano differenziare verso la linea osteogenica, determinando la sintesi di proteine dell'osteoid e formazione di PR.

**Materiali e metodi.** Da biopsia chirurgica da polo indenne sono state allestite colture primarie di cellule papillari renali in medium RPMI, 10% FBS. La biopsia renale è stata analizzata con le usuali colorazioni istologiche. La colorazione Von Kossa e l'analisi ESEM e SEM sono state utilizzate per rilevare la presenza di nefrocalcolosi e depositi di fosfato di calcio nel tessuto e nelle cellule. Le cellule sono state tipizzate mediante immunocitochimica (ICH) con marcatori per Von Willebrand, αSMA, citocheratina, E-caderina, ZO-1, vimentina (V), desmina e 3G5 (marker periciti). Saggio della fosfatasi alcalina (AP) e analisi ICH per componenti della matrice extracellulare (laminina e collagene I). Marker della linea osteoblastica [osteocalcina (OC), osteonectina (ON), osteopontina, Cbfa1] sono stati studiati mediante ICH, Real Time PCR e RT/PCR. Marker di staminalità (CD34, CD133, CD117, HLA-DR, Pax2) sono stati analizzati con FACS e ICH. Sono state allestite come controllo colture primarie di cellule renali papillari provenienti da un soggetto di sesso ed età comparabili, senza MSK né nefrolitiasi. Le cellule al passaggio p3 sono state incubate con glicerolfosfato e desametasone per la possibile induzione di un fenotipo osteogenico.

**Risultati.** Nel tessuto biotipico era presente nefrocalcolosi papillare e una piccola placca di fosfato di calcio. In coltura è stata osservata la spontanea capacità delle cellule, a partire dal passaggio (p) 2, di crescere in multistrato organizzandosi in noduli con un comportamento simile a quello dei periciti calcificanti in vitro. La fenotipizzazione cellulare ci ha per-

(segue)

**INDAGINE OSSERVAZIONALE CASO-CONTROLLO SULLA CALCOLOSI DELLE VIE URINARIE: ALIMENTAZIONE E PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO**

Colucci G<sup>1</sup>, Iacovazzo P<sup>1</sup>, Pavone F<sup>1</sup>, Solito M<sup>1</sup>, Petrelli G<sup>1</sup>, Contursi V<sup>1</sup>, De Felice C<sup>1</sup>, Colucci E<sup>2</sup>, Martinelli D<sup>3</sup>

<sup>1</sup>AUSL TAO1, distr. n. 5; <sup>2</sup>Università di Foggia, Foggia; <sup>3</sup>Istituto Igiene, Università di Bari, Bari

**Introduzione.** La calcolosi delle vie urinarie (CU) può essere considerata una malattia multifattoriale perché non sono chiari i meccanismi che la determinano e molteplici sembrano essere le cause che concorrono alla sua insorgenza.

**Scopo.** Abbiamo condotto un'indagine osservazionale caso-controllo sulla CU ed esaminato diversi fattori di rischio per cercare eventuali correlazioni.

**Materiali e metodi.** Dai data base di 10 MdF abbiamo estrapolato i pazienti con CU. Abbiamo preso in considerazione i seguenti indicatori, eventuali fattori di rischio: sesso, età, Body Mass Index (BMI), abitudini alimentari, familiarità, gotta, tipo di acqua (minerale/oligominerale/rubinetto) e altre comorbidità. Abbiamo rilevato peso/altezza, calcolato il BMI e, attraverso la somministrazione di un questionario, esaminato il tipo di acqua usato e la frequenza di assunzione di alimenti ad alto contenuto di proteine e sodio.

**Risultati.** Casi 513: femmine 51.8% (266), maschi 48.2% (247); età media 58.1 anni. Controlli 515: femmine 53% (273), maschi 46% (242), età media 57.6. Non esistono differenze significative casi/controlli per sesso ed età (p>0.05). Il 27.7% dei casi e il 10.8% dei controlli ha familiarità per CU che risulta associata come fattore di rischio (p <0.01); il 13.4% dei casi e il 4.5% dei controlli soffre di gotta, fattore di rischio (p<0.001); non si registra associazione con sovrappeso/obesità; rispetto all'acqua di rubinetto emerge una associazione di tipo protettivo tra consumo di acqua minerale e CU (p=0.002), mentre l'acqua oligominerale sembra comportarsi come fattore di rischio (p<0.001). L'ipertensione arteriosa non risulta associata in maniera significativa alla CU. Il 48.1% dei casi contro il 30.1% dei controlli è affetto da altre patologie, fattore di rischio (p<0.001) non c'è associazione significativa con il diabete, le cardiopatie, la BPCO, l'artrosi; sembra esserci associazione tra CU e altre patologie nefro urinarie, digestive e neoplasie, fattori di rischio. Non c'è correlazione tra CU e alimenti.

**Conclusioni.** Le patologie cardiovascolari non correlano con CU. I dati relativi alle acque e alla dieta potrebbero essere conseguenza della presenza di calcoli e non la causa.

93

messo di evidenziare che ad una grande eterogeneità iniziale (cellule prevalentemente epiteliali, vascolari e pericitarie, ma anche con fenotipi intermedii), al p2 si sostituisce una omogeneità caratterizzata da cellule prevalentemente mesenchimali con positività per αSMA, V, collagene I e laminina. Cellule AP positive e presenza di depositi di calcio fosfato sono visibili al p3. Cellule e noduli sono positivi per OC e ON. I livelli di espressione di ON e di Cbfa1 aumentano dal p1 al p4, parallelamente allo sviluppo dei noduli. Le cellule in coltura primaria provenienti dalla papilla di controllo non hanno presentato crescita nodulare né spontanea né indotta.

**Conclusioni.** Il fenomeno osservato è un processo di calcificazione spontanea in vitro, probabilmente indotto dalla presenza della mutazione di GDNF e causato dal transdifferenziamento di cellule renali residenti o dal differenziamento di progenitori renali verso il lineage osteogenico. Questo suggerisce 1) un possibile meccanismo patogenetico per MSK, 2) un nuovo meccanismo per la formazione della PR e della nefrocalcolosi anche in altre nefrolitiasi.

94

### CALCOLOSI CALCICA RECIDIVANTE E MALATTIA DI DENT A CONFRONTO: STUDIO CLINICO E MOLECOLARE DI UNA FAMIGLIA A QUATTRO GENERAZIONI

Cremasco D<sup>1</sup>, Del Prete D<sup>1,2</sup>, Tosetto E<sup>2</sup>, Ceol M<sup>2</sup>, Angelo M<sup>1</sup>, Marangelli C<sup>1</sup>, Mezzabotta F<sup>2</sup>, Tiralongo E<sup>2</sup>, Anglani F<sup>2</sup>, D'Angelo A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Nefrologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova, Padova; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Laboratorio di Istomorfologia e Biologia Molecolare del Rene, Università di Padova, Padova

**Introduzione.** La Malattia di Dent tipo I è una tubulopatia renale X-linked recessiva caratterizzata da proteinuria a basso peso molecolare, ipercalcemia, nefrolitiasi, nefrocalcinosi ed insufficienza renale progressiva in maschi affetti. Tale patologia è legata a mutazioni del gene CLCN5, che codifica per il canale del cloro ClC-5, localizzato negli endosomi.

**Scopo.** Studio metabolico-strumentale della calcolosi renale in una famiglia con membri portatori di mutazione del gene CLCN5.

**Pazienti.** 52 soggetti (sg) appartenenti a quattro generazioni con nefrolitiasi nei membri adulti e proteinuria ed ematuria in alcuni componenti in età pediatrica.

**Metodi.** Diagnosi molecolare della malattia di Dent eseguita in 26 dei 52 sg del pedigree. Studio metabolico per la calcolosi: dosaggio di creatinina, ac. urico, Ca, P, Na, K, Cl, Mg plasmatici ed urinari; pH venoso; PTH, Osteocalcina, Vit. D3, ALP ossea a livello plasmatico;  $\alpha_2$ microglobulina, ossaluria e citraturia. Indagini strumentali: ecografia renale (9 sg) e densitometria (11 sg di cui 7 dello studio metabolico).

**Risultati.** L'analisi genetica ha evidenziato in 8 maschi su 11 e 11 femmine su 15 una sostituzione nucleotidica a livello dell'esone 7 in posizione 1,070 G>T del gene CLCN5. Si tratta di una sostituzione non conservativa glicina  $\rightarrow$  valina. Lo studio metabolico effettuato in 9 sg (3 mutati M, 3 eterozigoti E, 3 non mutati NM) ha rivelato in 5/9 sg (3 M, 1 E e 1 NM) ipercalcemia; 6/9, tra cui i 3 M, iperfosfatemia, ipersodiemia e iperuricemia; nei 3 M l'iperuricemia si associava ad iperuricemia; 5/9 (2 M, 2 E e 1 NM) iperossaluria; 2/9 (1 M ed 1 E) ipocitraturia. Nessuno presentava ipomagnesiuria o ipomagnesiemia. Nei 3 M aumento di  $\alpha_2$ microglobulina. In tutti i livelli di PTH, Vit D3, Osteocalcina e ALP ossea sono risultati nella norma, come pure la Clearance della Creatinina. Valutazione ecografica: presenza di microlitiasi in tutti i soggetti, bilaterale in 8. Alla densitometria: modesta demineralizzazione a livello lombare, indipendente dalla presenza di mutazione. Sono emerse alcune correlazioni interessanti: inversa tra TmPO4/VFG vs UPO4 e diretta tra EFNa vs UNa, UNa vs UPO4 e UPO4 vs UCa. Del tutto inaspettate sono state invece le relazioni dirette emerse tra UOx vs UCitrato e UOx vs UMG.

**Conclusioni.** Nella II generazione (età media 70 a) si sono riscontrate nei M, sia la calcolosi che l'insufficienza renale cronica. Nessuno dei componenti della III generazione (età media 40 aa), presenta ridotta funzionalità renale, né tanto meno insufficienza renale pro-

(segue)

gressiva, nonostante tra questi, ci siano 3 M. La presenza della microlitiasi nei soggetti M, è un dato caratteristico della malattia di Dent-I che anche nei nostri pazienti ben correla con il quadro metabolico (ipercalcemia, iperuricemia, iperfosfatemia ed iperossaluria), inaspettato è stato invece tale reperto nelle pazienti eterozigoti, ma soprattutto nei non mutati. Questi dati fanno pensare che si possa trattare di una microlitiasi non dipendente dalla mutazione. Infatti, possiamo tranquillamente affermare che il quadro sia metabolico sia strumentale appare sovrapponibile anche nei soggetti non mutati. Va segnalato inoltre che l'iperuricemia riscontrata nei 3 soggetti M i quali, come prevedibile, presentavano anche un'importante iperuricemia, non è stata precedentemente descritta come caratteristica associata alla malattia di Dent e nel nostro caso non è da ritenersi secondaria non essendo presente l'insufficienza renale.

95

### CONTROLLO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NEL PAZIENTE EMOALIZZATO E VALUTAZIONE DELLA SUA INFLUENZA SUL CONSUMO DI ERITROPOIETINA: 1 ANNO DI FOLLOW-UP

Fusaro M<sup>1</sup>, Ossi E<sup>1</sup>, Feriani M<sup>2</sup>, Gallieni M<sup>3</sup>, Naso A<sup>4</sup>, Moscardin R<sup>5</sup>, Tiralongo E<sup>6</sup>, Del Prete D<sup>5</sup>, Anglani F<sup>6</sup>, D'Angelo A<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I, Università di Padova, Padova; <sup>2</sup>Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Mestre, Venezia; <sup>3</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Università di Milano, Milano; <sup>4</sup>Divisione II di Nefrologia e Dialisi, Padova; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Nefrologica, Università di Padova, Padova; <sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Laboratorio di Istomorfologia e Biologia Molecolare del Rene, Università di Padova, Padova

**Introduzione.** L'iperparatiroidismo secondario (IPTS) è noto essere una complicanza dell'insufficienza renale cronica (IRC) conseguente al venir meno dell'omeostasi del calcio e del fosforo che porta ad elevati livelli sierici di PTH. L'IPTS, oltre ai noti danni al carico dell'osso e del sistema cardiovascolare, può essere causa anche di una ridotta risposta all'Eritropoietina (Epo).

**Scopi.** Valutare se la recente introduzione nei pazienti emodializzati degli analoghi della vitamina D e dei calcimimetici nella terapia dell'IPTS volti ad un miglioramento di quest'ultimo possa influenzare la dose di Epo.

**Pazienti e metodi.** 45 pazienti in trattamento emodialitico, di cui 17 F e 28 M, con età media 66.89 $\pm$ 10.93, età dialitica media (in mesi) 70.53 $\pm$ 61.32. I pazienti erano suddivisi in due gruppi: gruppo I, 22 pazienti trattati con calcio mimetico (cinacalcet) da solo o in associazione alla terapia tradizionale (calcitriolo) od Analoghi vitamina D (paracalcitolo); gruppo II, 23 pazienti trattati con calcitriolo od Analoghi vitamina D. La dose media di tali farmaci al basale rimaneva tale alla fine del follow-up. Entrambi i gruppi assumevano la terapia chelante standard (Calcio carbonato e Sevelamer).

I dati relativi agli esami biomorali relativi al metabolismo osseo ed all'anemia al basale fra i due gruppi erano abbastanza omogenei; i valori del PTH erano indicativi di moderato/severo IPTS.

	Gruppo I	Gruppo II
PTH (pg/ml)	472.77 $\pm$ 118.84	473.04 $\pm$ 121

Sono state considerate anche PCR ed albumina poiché indirettamente esprimono flogosi e malnutrizione rispettivamente e possono concorrere ad aumentare la resistenza all'Epo.

Nel gruppo I 10 pazienti utilizzavano la Epoetina alfa e 12 la Darboepoetina alfa, con una dose media settimanale rispettivamente di 8111 $\pm$ 3339U e 40.7 $\pm$ 19.7mcg. Il gruppo II invece aveva 9 pazienti in trattamento con Epoetin alfa, 2 con Epoetin beta e 7 con

(segue)

Darboepoetina alfa (5 pazienti non erano trattati) alle dosi medie settimanali rispettivamente di 11455 $\pm$ 7279 U e 61.9 $\pm$ 48.7mcg.

**Risultati.** I dati relativi al metabolismo osseo dopo 1 anno di follow-up mostravano una diminuzione del P e del PTH per entrambi i gruppi, seppur significativa per il P (p=0.013\*) e per il PTH (p=0.014\*) solo nel gruppo II. L'analisi statistica per il confronto fra gruppi per le variabili è stata effettuata con il test di Wilcoxon per campioni indipendenti.

Il consumo di Epo a distanza di 1 anno senza variazioni del tipo somministrato, evidenziava una riduzione nel gruppo I seppur statisticamente non significativa.

	Gruppo I Basale	Gruppo I 1 anno	p-value*
EPO dose media (U)	11455 $\pm$ 7279	10053 $\pm$ 7646	ns
EPO dose media (mcg)	61.9 $\pm$ 48.7	55.6 $\pm$ 52.4	ns

(\*). Data la distribuzione asimmetrica delle variabili e la bassa numerosità campionaria sono stati considerati dei test non parametrici: test di Wilcoxon.

**Conclusioni.** Pur non avendo trovato una significativa influenza in termini di consumo di Epo dal buon controllo dell'IPTS si ha nel gruppo trattato con calcimimetico una riduzione che verosimilmente aumentando la coorte ed il follow-up dello studio, potrebbe diventare significativa.

In conclusione un miglior controllo dell'IPTS potrebbe portare oltre ai noti benefici in termini di prevenzione dei danni a carico dell'osso e del sistema cardiovascolare anche ad un risparmio dei costi in termini di riduzione della dose di Epo nel dializzato.

96

### L'INIEZIONE PERCUTANEA INTRAPARATIROIDEA DI CALCITRIOLO (PCIT) PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO AD INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: PRIMI RISULTATI

Ciavatti A<sup>1,2</sup>, Graziano E<sup>3</sup>, Cremonini N<sup>3</sup>, Chiarini A<sup>1,2</sup>, Ferri B<sup>1,2</sup>, Grammatico F<sup>1,2</sup>, Latini G<sup>4</sup>, Solaroli E<sup>3</sup>, Dall'Olio D<sup>4</sup>, Sforza A<sup>3</sup>, Campieri C<sup>1,2</sup>, Stefoni S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; <sup>2</sup>U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, Bologna; <sup>3</sup>U.O. Endocrinologia, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; <sup>4</sup>U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna

Presentiamo il risultato di una collaborazione multidisciplinare che coinvolge Nefrologi, Endocrinologi e Otorinolaringoiatri, nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario a IRC (SHPT). Secondo le Linee Guida NKF-DOQI, in presenza di SHPT severo (cioè PTH ematico >800 pg/ml), resistente alla terapia medica, è indicata la paratiroidectomia. Esistono studi di efficacia su metodiche alternative alla chirurgia, utili per i pazienti anziani o con rischio operatorio: l'iniezione intraparatiroidea di calcitriolo (PCIT) all'interno del nodulo sembra indurre apoptosi favorendo la regressione dell'iperplasia in assenza di effetti collaterali. I criteri di selezione dei pazienti suscettibili a tale procedura sono: PTH > 800 pg/ml, patologia ossea, resistenza alla terapia medica (calcitriolo, analoghi vitamina D e/o calcimimetici), evidenza ecografica di una o più ghiandole paratiroidi iperplastiche (Volume >300 mm<sup>3</sup> o diametro max >0.5 cm). È stato eseguito un trattamento di PCIT, cioè 3 iniezioni intraparatiroidi di calcitriolo (1-2 mcg) nei giorni di non dialisi, in un paziente di 70 aa, con rischio operatorio per patologia cardiovascolare, in emodialisi dal marzo 2001, con severo SHPT, resistente alla terapia farmacologica da almeno 6 mesi (cinacalcet 60 mg die + calcitriolo ev 6 mcg/settimana). Nel sospetto di iperplasia nodulare di uno o più ghiandole paratiroidi, prima di considerare altre terapie, sono state eseguite indagini strumentali (ecografia e scintigrafia delle paratiroidi - marzo 2007) che hanno confermato il sospetto clinico. Erano presenti due paratiroidi ingrandite di volume 1040 mm<sup>3</sup> a dx e 910 mm<sup>3</sup> a sn. Controllo citologico su agoaspirato confermava la natura iperplastica mentre il dosaggio del PTH su liquido di lavaggio di agoaspirato era 1705 pg/ml (ptx dx) e 1565 pg/ml (ptx sn) a fronte di PTH ematico di 1150 pg/ml. Il quadro clinico era inoltre caratterizzato da un'osteopatia ad alto turn-over complicata da fratture costali multiple spontanee (riportate nel febbraio 2007). Il paziente è stato quindi sottoposto al protocollo PCIT, continuando la terapia con calcitriolo e cinacalcet. A 8 settimane, dal ciclo terapeutico, si è assistito alla riduzione del PTH (da 1150 pg/ml a 457 pg/ml) (vedi grafico), dimostrando l'efficacia della metodica. Inoltre il controllo ecografico ha dimostrato una diminuzione del volume paratiroideo per entrambe le ghiandole iperplastiche: a dx del 19.7% e a sx del 45.1%. È stato possibile, in considerazione della stabilità dei valori di PTH, sospendere la somministrazione di cinacalcet, proseguendo con il

(segue)

solo calcitriolo ev (6 mcg/settimana). La paratiroide di destra potrebbe giovare di un altro ciclo terapeutico. Tali risultati di efficacia suggeriscono che questa nuova metodica di soppressione/ablazione paratiroidea possa essere valutata come alternativa ad eventuale paratiroidectomia.

### SEVERA IPERFOSFATEMIA DOPO ASSUNZIONE DI PURGANTI A BASE DI FOSFATI. PRESENTAZIONE DI DUE CASI CLINICI

Mesiano P<sup>1</sup>, Amore S<sup>2</sup>, Serra A<sup>1</sup>, Rocchietti M<sup>1</sup>, Sancipriano GP<sup>1</sup>, Licata C<sup>1</sup>, Calitri V<sup>1</sup>, Iacono G<sup>1</sup>, Fidelity T<sup>1</sup>, Scalzo B<sup>1</sup>, Deabate MC<sup>1</sup>, Peruzzi L<sup>2</sup>, Savoldi S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOA Nefrologia e Dialisi, ASL TO 4 Cirié, Torino; <sup>2</sup>SC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Regina Margherita, Torino

**Introduzione.** I purganti contenenti fosfati possono determinare iperfosfatemia severa, ed in alcuni casi mortale, soprattutto negli anziani, con insufficienza epatica, intestinale o renale. Tali soluzioni vengono tuttavia spesso utilizzate nei nefropatici.

**Caso clinico 1.** M, 19 anni, in trattamento emodialitico dal 2003, ricoverato ad agosto 2005 per essere sottoposto a trapianto renale da donatore cadavere. Nefropatia di base: nefropatia ostruttiva (portatore di neovesica intestinale). 4/8/05 trapianto renale da cadavere. Anastomosi uretero-colica (neovesica) secondo Lich Gregoire modificata. Trattamento immunodepressivo basiliximab, sterole, ciclosporina, micofenolato mofetile. Nel post-trapianto ripresa funzionale con Crs 2 mg/dL. In terza giornata praticati 4 clisteri contenenti ciascuno 16.1 g di fosfato monosodico monoidrato e 6 g di fosfato bisodico eptaidrato, con rialzo della fosforemia da 4.3 g/dL a 12 g/dL, in assenza di ipocalcemia. Il giorno seguente anuria e necessità di trattamento dialitico. Il ragazzo è stato trattato con bicarbonato dialisi, con normalizzazione della fosforemia (4.4 mg/dL) e ripresa della diuresi a partire dalla sesta giornata (10/8). Creatininemia alle dimissioni 1.26 mg/dL (22/8/2005).

**Caso clinico 2.** F, 77 anni, insufficienza renale cronica secondaria a nefropatia IgA, ricoverata a maggio 2007 per peggioramento funzionale. In anamnesi tubercolosi ossea, diverticolosi del colon. All'ingresso creatininemia 4.5 mg/dL, azotemia 332 mg/dL, calcemia 7.1 mg/dL, fosforemia 10 mg/dL, PTH intatto 350 pg/ml. Diuresi conservata. Il 1/6 effettuata prima seduta di bicarbonato dialisi. Dopo preparazione per colonscopia con due soluzioni orali da 45 mL contenenti 0.48 g/mL di sodio fosfato monobasico e 0.18 g/mL di sodio fosfato bibasico, rialzo della fosforemia (24 mg/dL), con ipocalcemia (5.1 mg/dL) e contrazione della diuresi. Con l'avvio del trattamento dialitico i valori di fosforemia si sono normalizzati, con persistenza di anuria.

**Discussione.** Benché controindicati nell'insufficienza renale, l'utilizzo di purganti a base di fosfati è ancora diffuso ed il rischio di possibili complicanze, oltre che di sviluppo di nefropatia da fosfati, sottovalutato. Entrambi i pazienti sono stati sottoposti a trattamento dialitico con pronta rimozione del carico fosforico, e relativa paucisintomaticità in rapporto alla fosforemia. Nel primo caso l'iperfosfatemia può aver favorito l'arresto della ripresa funzionale renale dopo trapianto, mentre nel secondo ha contribuito alla progressione dell'insufficienza renale come dimostrato dalla contrazione della diuresi contestuale all'iperfosfatemia. I due casi confermano la necessità di porre attenzione all'utilizzo di purganti a base di fosfati in presenza di nefropatie, preferendo soluzioni contenenti polietilenglicole. Particolare attenzione va posta in pazienti trapiantati, essendo descritto anche un caso di iperfosfatemia letale.

98

### RIDOTTA SOGLIA RENALE DEL MAGNESIO IN UN CASO DI GRAVE IPOMAGNESIEMIA ASSOCIATA AD USO CRONICO DI LANSOPRAZOLO

Regolisti G<sup>1</sup>, Cabassi A<sup>1</sup>, Parenti E<sup>1</sup>, Greco P<sup>1</sup>, Maccari C<sup>1</sup>, Antonucci E<sup>1</sup>, Caiazza A<sup>2</sup>, Fiaccadori E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Terapia Intensiva, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università di Parma, Parma; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Diagnostica, AUSL Parma, P.O. Borgotaro, Parma

Uomo di 65 anni, ricoverato in Neurologia per senso di ottundimento, confusione, instabilità nella marcia con frequenti cadute a terra. Obiettivamente atassia, mioclonie, areflessia OT ai 4 arti; non febbre né rigor nucleare. Rapido aggravamento con incapacità a mantenere la stazione eretta, vescica neurologica, fenomeni dispercettivi e poi allucinatori. EEG: onde lente in sede bitemporale, prevalenti a destra. TC e RMN encefalo, esami virologici e immunologici su liquor negativi. EMG-ENG: diffusa sofferenza nervosa assonale, prevalentemente pregangliare; segni di denervazione in atto, senza segni di sofferenza muscolare. In anamnesi: diabete tipo II trattato con metformina, ipertensione arteriosa, esofagite da reflusso con esofago di Barrett in terapia con lansoprazolo. Diagnosi provvisoria: encefalo-miolo-radicoloneurite su verosimile base disimmune; intrapresa terapia steroidea. Esami di laboratorio su siero: creatinina 0.8 mg/dL, K 2.7 mEq/L, Ca 6.3 mg/dL, P 5.5 mg/dL, Ca<sup>2+</sup> 0.95 mmol/L, Mg 0.5 mg/dL, PTH 62 pg/mL. Diagnosi riveduta: encefalopatia acuta e polineuropatia ai 4 arti secondarie a grave ipomagnesemia, con ipoparatiroidismo secondario. Quadro clinico e biomorale gradualmente normalizzato dopo supplementazione parenterale protratta di Mg. FEMg% pari a 0.5-1.0% in corso di ipomagnesemia (Mg 0.6-1.4 mg/dL); invece FEMg% pari a 3.5-5.8% in corso di normale magnesemia (1.8-2.0 mg/dL), durante supplementazione. Follow-up (6 mesi): in terapia con lansoprazolo (30 mg/die), dopo sospensione della supplementazione orale (1.1 g/die), progressiva deplezione di Mg (sino a 1.0 mg/dL); invece, in terapia con ranitidina (300 mg/die), magnesemia persistentemente normale (tra 1.8 e 2.2 mg/dL) in assenza di supplementazione. Test di carico endovenoso (40 mmoli in 7.5 ore) di Mg durante lansoprazolo: ridotta soglia renale del Mg (0.45 mmol/L di Mg ultrafiltrabile rispetto al valore >0.6 mmol/L nei soggetti sani).

Il caso descritto conferma aneddotiche segnalazioni in letteratura di grave ipomagnesemia legata all'uso cronico di inibitori di pompa protonica. I meccanismi non sono stati chiariti, sebbene sia stato ipotizzato un ridotto assorbimento intestinale di Mg. È tuttavia verosimile che almeno una parte dei soggetti che sviluppano una grave deplezione di Mg durante terapia abbiano anche un difetto parziale di riassorbimento tubulare del Mg, con ridotta soglia renale ed escrezione inappropriatamente elevata a fronte di normali livelli di magnesemia. In questi casi, una riduzione farmacologicamente indotta dell'assorbimento intestinale potrebbe innescare - in assenza di supplementazione esogena - una progressiva deplezione di Mg.

99

**TERAPIA CON CARBONATO DI LANTANIO: UN CASO CLINICO**Ottone S, Ranghino A, Filiberti O, Colombo P, Piccini G, Costantini L, Guida G  
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Andrea di Vercelli, Vercelli

L'iperparatiroidismo secondario e l'iperfosfatemia nel paziente in dialisi sono causa di osteodistrofia e di patologie cardiovascolari. I chelanti del fosforo sono essenziali per mantenere il fosforo sierico (Ps) entro i valori raccomandati dalle linee guida internazionali. Il sevelamer, chelante del fosforo non contenente calcio ha effetti positivi sul metabolismo lipidico e sull'infiammazione riducendo il rischio di calcificazioni coronariche e aortiche. Tuttavia gli effetti collaterali gastrointestinali sono stati in alcuni casi responsabili della ridotta compliance terapeutica. Attualmente è stato proposto come efficace e ben tollerato un nuovo chelante del Ps, il carbonato di lantanio (LC). Come riferito da alcuni autori si è avuta evidenza della deposizione di materiale radiopaco nel lume intestinale in pazienti in terapia con LC che ha suggerito la possibilità di eseguire esami radiologici dell'addome per verificarne la compliance terapeutica.

Descriviamo il caso di una paziente in terapia con LC con sintomatologia gastroenterica. Donna di 54 anni in trattamento emodialitico da 5 anni per nefropatia policistica con severo iperparatiroidismo secondario. Trattamento per 20 mesi con terapia convenzionale (calcitriolo ev, calcio carbonato, sevelamer). La paziente presentava scarsa compliance ai chelanti del fosforo e non si otteneva correzione dell'iPTH (valore medio  $908 \pm 578$  pg/ml). Successivo impiego di paracalcitolo per 34 mesi con riduzione dell'iPTH (valore medio  $396 \pm 205$  pg/ml), discreto controllo del Cas (valore medio  $9.5 \pm 0.4$  mg/dl); valori di Ps non sempre nei ranges per persistente scarsa adesione a terapia con sevelamer, (valore medio di Ps  $5.3 \pm 0.7$  mg/dl).

Per la comparsa di nausea e vomito la paziente interrompeva la assunzione del sevelamer; si osservavano valori sierici di fosforo costantemente superiori a  $6$  mg/dl. Introduzione in terapia di LC al dosaggio di  $750$  mg x 3/die. Dopo un mese dall'inizio della terapia chelante la paziente riferiva dolore addominale e diarrea persistenti; tuttavia la fosforemia era nel range terapeutico ( $4.8$  mg/dl). Una radiografia diretta dell'addome mostrava la presenza di materiale radiopaco nel colon. Dopo aver escluso altre cause di diarrea si interrompeva la terapia con LC con risoluzione della sintomatologia addominale.

Il nostro caso conferma che il carbonato di lantanio è visualizzabile alla radiografia diretta dell'addome, permettendo così di verificare la compliance alla terapia chelante dei pazienti.

Il carbonato di lantanio, farmaco efficace nella riduzione della fosforemia, si è associato alla comparsa di effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico.

Ulteriori studi su ampie casistiche potranno chiarire se e l'LC sia tollerato meglio del sevelamer.

100

**SICUREZZA DEL CARBONATO DI LANTANIO NEI PAZIENTI UREMICI EPATOPATICI HCV POSITIVI IN EMODIALISI CRONICA**Carluccio F<sup>1</sup>, Cozzolino M<sup>2</sup>, Luño J<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IFC-CNR, Istituto di Fisiologia Clinica - CNR, AUSL/LE, Area Sud, Lecce; <sup>2</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, A.O. S. Paolo, Milano; <sup>3</sup>Servicio de Nefrologia, Hospital General Gregorio Marañón, Madrid

**Introduzione.** L'iperfosforemia contribuisce all'aumento della mortalità cardiovascolare nella popolazione dializzata rispetto alla popolazione generale.

Il carbonato di lantanio è l'ultimo nuovo chelante intestinale del fosforo per la gestione clinica dell'iperfosforemia.

Il composto dopo somministrazione orale viene scarsamente assorbito. Il suo metabolismo è sostanzialmente epatico e l'escrezione biliare.

Il "passaggio" epatico inizia con l'endocitosi dello ione, legato alle proteine plasmatiche, nell'epatocita. La sua concentrazione a livello lisosomiale ed il successivo trasporto nei canalicoli biliari non sembra associarsi a dati indicativi di una azione epatotossica teorizzata, tuttavia, da alcuni Autori.

**Scopi.** Con questo studio osservazionale è stato valutato per la prima volta, l'andamento dei valori sierici di alcuni marker di danno epatico, glutammico ossalacetico transaminasi (GOT), glutammicopiruvico transaminasi (GPT) e  $\gamma$ GT oltre ai valori della fosfatasi alcalina (ALP) prima e durante il trattamento con carbonato di lantanio in pazienti in emodialisi cronica, stabili clinicamente, il 50% dei quali affetti da epatite C virus correlata.

**Pazienti e metodi.** In nove pazienti in emodialisi da almeno 1 anno, affetti da iperparatiroidismo secondario e già in trattamento con chelanti del fosforo e scarso controllo della fosforemia basale, è stato consigliato il lantanio carbonato come chelante intestinale dei fosfati.

Dei 9 pazienti in esame, 5 donne, 4 uomini, cinque erano affetti da epatopatia HCV (HCV+) e/o HBV (HBeAg+) correlata.

In una paziente (HCV+, HBeAg+) il trattamento non è stato attivato per il concomitante inizio di terapia antivirale.

Durante il trattamento i valori di GPT,  $\gamma$ GT e GOT sono stati indagati almeno una volta al mese iniziato il trattamento con lantanio carbonato e nei pazienti HCV+, almeno una volta ogni due settimane. È stata effettuata almeno una valutazione della ALP ogni due mesi. Tutti i valori sono stati confrontati con quelli precedenti il trattamento valutati per un periodo di sei mesi.

**Risultati.** I valori di GPT, GOT e  $\gamma$ GT prima dell'inizio del trattamento e successivamente ad esso con la frequenza e modalità precedentemente riportate, sono stati i seguenti:

**GOT**, gruppo A (pre trattamento) vs gruppo B (durante trattamento):  $19.58 \pm 7.17$  vs  $20.61 \pm 8.10$  [ $p=0.471$ ];

(segue)

**VALORE PROGNOSTICO DELLE EQUAZIONI DI COCKROFT-GAULT ED MDRD IN SOGGETTI CON FUNZIONE RENALE MODERATAMENTE COMPROMESSA O NORMALE: STUDIO CREMONA (CREATININE-BASED EQUATIONS IN MILDLY-IMPAIRED OR NORMAL KIDNEY FUNCTION)**Cornacchia F<sup>1</sup>, Malberti F<sup>1</sup>, Villa M<sup>2</sup>, Lucchi S<sup>2</sup>, Mannino S<sup>2</sup>, Ravani P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona; <sup>2</sup>Servizio Epidemiologico, Azienda Sanitaria Locale della provincia di Cremona, Cremona

**Introduzione.** In letteratura è stata descritta un'associazione tra peggioramento della funzione renale stimata mediante la formula MDRD e il rischio di morte, ospedalizzazione ed eventi cardiovascolari in soggetti con malattia renale cronica moderata o avanzata. In questo studio abbiamo confrontato il valore prognostico della Clearance della Creatinina stimata con la formula di Cockcroft e Gault (CG) e del GFR stimato mediante la formula MDRD in soggetti con funzione renale normale o moderatamente ridotta.

**Metodi.** Lo studio ha incluso pazienti ambulatoriali afferenti al centro prelievi dell'ospedale di Cremona con la prescrizione del dosaggio della creatinina serica. Criteri di esclusione erano una storia di malattia renale cronica o un malattia tumorale nota. Sono stati intervistati da personale addestrato tutti i soggetti che si sono presentati in 60 giorni lavorativi selezionati casualmente tra settembre 2002 e marzo 2003. Ai pazienti è stato chiesto il consenso per la raccolta dei dati di follow-up aggiornata a fine 2006. Dati di morbilità e mortalità sono stati ricavati dal registro provinciale delle cause di morte e dal database amministrativo dei ricoveri ospedalieri. Abbiamo ipotizzato che fossero necessari 1500 partecipanti per dimostrare una riduzione del rischio di morte del 10% per ogni 10 ml/min di GFR con un livello di errore alfa a due code di 0.01 e una potenza del 90%. L'analisi di Cox e la regressione binomiale negativa sono state usate per stimare il rischio relativo di morte e ospedalizzazione. Il confronto delle devianze e dei Bayesian Information Criteria (BIC) sono stati utilizzati per confrontare il potere predittivo di CG verso l'equazione MDRD.

**Risultati.** Sono stati arruolati 1665 soggetti, il 59% donne, il 40% con storia di malattie cardiovascolari, e il 14.5% con il diabete. L'età media era 58 (SD 16) anni. I valori di MDRD, CG e CG normalizzato per la superficie corporea erano pari a 95 (SD 25), 94 (SD 33) e 92 (SD 30) ml/min. Durante il periodo di follow-up sono morti 81 soggetti (il 35% per cause cardiovascolari). I rischi di morte e ospedalizzazione erano inversamente correlati alla funzione renale basale (RR di morte 0.98, IC 95% 0.97, 0.99; RR di ospedalizzazione 0.981, IC 95% 0.977, 0.986 per ml/min). L'effetto stimato della funzione renale sugli eventi cardiovascolari fatali e non fatali era maggiore di quello su mortalità e ospedalizzazione da tutte le cause, ed era maggiore dell'effetto dell'età. I BIC erano inferiori (variabilità spiegata maggiore) nei modelli che includevano le equazioni di Cockcroft-Gault.

**Conclusioni.** I livelli di GFR predicono la mortalità e la morbilità anche in soggetti con funzione renale normale o moderatamente ridotta. Le diverse equazioni hanno diverso potere predittivo sull'outcome dei pazienti. Sono necessari studi epidemiologici ulteriori in queste popolazioni data l'importanza clinica e sulla salute pubblica dell'insufficienza renale cronica al di là delle problematiche legate all'insufficienza renale terminale.

101

**GPT**, gruppo A vs gruppo B:  $21.71 \pm 13.98$  vs  $20.82 \pm 10.74$  [ $p=0.706$ ];

**$\gamma$ GT**, gruppo A vs gruppo B:  $34.77 \pm 40.29$  vs  $32.31 \pm 28.49$  [ $p=0.715$ ];

Non è emerso inoltre nessun incremento dei valori della fosfatasi alcalina nel gruppo in trattamento rispetto alle valutazioni pre terapia, nei confronti delle quali, invece, si registrava un decremento anche se statisticamente non significativo durante il trattamento con lantanio carbonato. In particolare, ALP gruppo A vs ALP gruppo B:  $89.97 \pm 46.80$  vs  $82.27 \pm 34.75$  [ $p=0.515$ ].

I valori di GOT, GPT,  $\gamma$ GT sono espressi in I.U./L; la fosfatasi alcalina in U/l.

La durata media del trattamento è stata di  $7.3 \pm 2.4$  mesi con la durata minima di tre mesi (un trattamento in paziente HCV negativa) e la durata massima di 11 mesi (un trattamento in paziente HCV positiva). La posologia del farmaco assunto è stata di  $27$  mg  $\pm$   $5.39$  mg / kg peso corporeo/die.

**Conclusioni.** Nel quotidiano contrapporsi del nefrologo all'iperfosforemia, all'iperparatiroidismo secondario ed a quel "continuo divenire" fisiopatologico che sono l'osteodistrofia uremica e le sue implicazioni cardiovascolari, il carbonato di lantanio sembra assumere sempre più il ruolo di un ulteriore e importante chelante intestinale del fosforo. Anche nei pazienti affetti da epatite HCV correlata il suo utilizzo, per il periodo esaminato in questo studio, non si è associato a segni ematochimici di epatotossicità.

102

**CARATTERISTICHE RADIOGRAFICHE DEL CARBONATO DI LANTANIO**Bove S<sup>1</sup>, Grazioli S<sup>2</sup>, D'Avanzo L<sup>1</sup>, Botturi A<sup>2</sup>, Capistrano M<sup>1</sup>, Scolari F<sup>1</sup><sup>1</sup>Cattedra e U.O. di Nefrologia e Dialisi, P.O. Montichiari, Brescia; <sup>2</sup>Servizio di Radiologia P.O. Montichiari, Brescia

**Introduzione.** Il Lantano Carbonato (LC) è un chelante del fosforo di ultima generazione privo di calcio e alluminio. Efficace come chelante, è ben tollerato. Gli effetti collaterali sono paragonabili a quelli degli altri chelanti del fosforo, tra questi i più frequenti coinvolgono il tratto gastrointestinale (GI). Recentemente è stato riportato un ulteriore effetto indesiderato sul GI dovuto alla radio-opacità del LC. La conoscenza di questo fenomeno è rilevante quando il paziente (pt) deve essere sottoposto a radiogrammi dell'addome (RxA). Questa inusuale caratteristica radiografica potrebbe essere utilizzata per verificare sia la compliance terapeutica che la modalità di assunzione (Fig. 1).

**Scopi.** Valutare la distribuzione dell'LC nel tratto GI, la persistenza del farmaco, i tempi di rimozione dall'intestino, la possibilità di usare la radio-opacità come spia della compliance terapeutica e verifica della modalità di assunzione.

**Pazienti e metodi.** Sono stati studiati 6 pt in terapia con LC da almeno 3 mesi. Sesso: 5M ed 1F età 52.8±15.8 anni, età dialitica 56.5±41.1 mesi, dose LC 2875±673.1mg. Nessun pt aveva patologie gastroenteriche in atto. I pt sono stati sottoposti ad RxA dopo aver assunto il farmaco durante il pranzo (T0), dopo 3 giorni (T3) e dopo 6 giorni (T6) dalla sospensione, previo clistere evacuativo a T6.

**Risultati.** Gli RxA eseguiti a T0 in 5 pt. mostravano opacizzazione di tutto il tratto GI e dei residui fecali, in 1 paziente opacizzazione solo a livello gastrico. A T3 il farmaco era ancora visualizzabile a livello intestinale. A T6, dopo clistere evacuativo, non si evidenziava opacità intestinale. Nel tratto GI il farmaco si evidenzia come opacità discretamente uniforme o come traccia puntiforme / rettangolare di varia dimensione.

**Conclusioni.** La radio-opacità del Lantano, n. atomico 57, è comparabile al bario, n. atomico 56, usato come mezzo di contrasto, entrambe sono metalli del gruppo delle terre rare. La radio-opacità nell'intestino e nelle feci è dovuta quindi alla presenza del Lantano somministrato. La nostra pur circoscritta esperienza mostra che: 1) Gli RxA nei pt in terapia con LC devono essere eseguiti previa sospensione del farmaco e toilette intestinale 2) l'RxA può essere strumento per verificare la compliance dei pt. in base alla relazione possibile tra sede di opacizzazione e tempo di assunzione 3) L'uniformità o le diverse frammentazioni delle radio-opacità agli RxA corrispondono a diverse modalità di assunzione e potrebbe essere correlate con la capacità chelante del LC.



Figura 1

(segue)

103

**LIVELLI SIERICI DI 1,25DIIDROSSI-VITAMINA D (1,25D) NELLA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN PREDIALISI (IRC) E NEL TRAPIANTO RENALE (Tx)**

Pasquali M, Mazzaferro S, Barresi G, Conte C, Muci ML, Fassino V, Baldinelli M, Mandanici G, Violo L, Pugliese F

Dip. Scienze Cliniche, Università "Sapienza", Roma

**Introduzione.** Lo stato di replezione in Vitamina D (intesa come livelli di 25idrossi-D, o 25D) può influenzare i livelli sierici di 1,25D.

**Scopo.** Abbiamo valutato se questo effetto è diverso nella IRC predialisi rispetto al Tx.

**Pazienti, metodi e risultati.** In 1111 pz con IRC (età 63±15 aa, CCR 40±24 ml/min) il valore medio di 25D è risultato pari a 19±13 ng/ml con 1,25D pari a 26±18 pg/ml, mentre in 141 Tx (età 51±11 aa, CCR 54±21 ml/min), i rispettivi livelli erano 26±18 ng/ml (p<.0001 vs IRC) e 44±24 pg/ml (p<.0001 vs IRC). Per evidenziare il ruolo della carenza di vit D come causa di bassi livelli di 1,25D, abbiamo diviso le popolazioni in tre gruppi: (REplezione se 25D >30 ng/ml, INSufficienza se tra 15 e 30 ng/ml e DEFiciti se <15 ng/ml). Lo stato di DEF era più frequente nella IRC rispetto al Tx (DEF 42% vs 21%, INS 40% vs 46%). Nella IRC i livelli di 1,25D, nei tre stati, sono risultati rispettivamente pari a 17±9.3, 32±20 e 35±17 pg/ml (ANOVA p<.01; test Bonf.: DEF vs INS e REP p<.05) con valori di CCR differenti (33±19, 44±24, 47±27 ml/min; ANOVA p<.02; test Bonf.: DEF vs INS e REP p<.05). Per contro nel Tx erano pari a 34±16, 46±25 e 49±25 pg/ml (ANOVA p<.02; test Bonf.: DEF vs INS e REP p<.05) con funzione renale non diversa (CCR 48±16, 58±20, 53±23 ml/min; ANOVA p=ns). In tutti e tre gli stati di 25D i livelli medi di 1,25D erano più bassi nella IRC rispetto al Tx (DEF 17±9.3 vs 34±16 p<.0001; INS 32±20 vs 46±25 p<.002; REP 35±17 vs 49±25 p<.03, pg/ml). La differenza nel valore medio di CCR tra le due popolazioni ci ha indotto a suddividerle, oltre che per stato vitaminico, anche in base a due livelli di CCR:<45 e > 45 ml/min). Nel gruppo con CCR <45 ml/min i livelli di 1,25 sono risultati inferiori nella IRC rispetto al Tx per qualsiasi livello di 25D (DEF 15±8 vs 25±19 p<.05; INS 24±11 vs 38±17 p<.01; REP 23±9 vs 34±16 p<.05, pg/ml) ma le due popolazioni erano ancora differenti per CCR (DEF 25±10 vs 32±8 p<.05; INS 27±10 vs 35±5 p<.01; REP 28±9 vs 35±7 p<.01, ml/min) ed età (DEF 72±12 vs 54±14 p<.001; INS 73±18 vs 57±8 p<.001; REP 77±13 vs 50±12 p<.001, aa). Nel gruppo con CCR >45 ml/min i livelli di 1,25D nei tre stati vitaminici erano simili nella IRC e nel Tx tranne che per lo stato di Deficit (DEF 25±8 vs 39±12 p<.001; INS 44±25 vs 49±27 p=ns; REP 54±7 vs 64±24 p=ns, pg/ml), mentre CCR (DEF 61±15 vs 58±12 p=ns, INS 71±18 vs 67±17 p=ns, REP 75±21 vs 73±20 p=ns, ml/min), ed età (DEF 57±14 vs 52±8 p=ns, INS 59±14 vs 48±11 p=ns, REP 55±15 vs 47±11 p=ns, aa) non erano differenti.

**Conclusioni.** Pertanto, lo stato carenziale di vitamina D sembra diventare una causa di riduzione dei livelli di 1,25D soprattutto quando vi sia una concomitante e significativa insufficienza renale. Nei pazienti Tx sembra esserci una maggiore adattabilità alla carenza di vitamina D.

104

**CALCIOMIMETICI E CALCIFICAZIONI MASSIVE NELL'UREMICO**

Zerbi S, Rusconi E, Plati AR, Ledda F, Cozzi G, Ruggiero P, Feliciani A, Riva MA, Pedrini LA U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Bolognini, Seriate, Bergamo

I calcimimetici aumentano la sensibilità del "calcium-sensing receptor" delle cellule paratiroidi alla concentrazione di calcio extracellulare, sopprimendo la secrezione del paratormone e la proliferazione cellulare, senza il concomitante aumento dei livelli sierici di calcio e fosforo. Alcuni dati in letteratura suggeriscono la loro efficacia anche nelle recidive di iperparatiroidismo secondario dopo paratiroidectomia negli emodializzati. Abbiamo quindi deciso di utilizzarli per trattare una recidiva particolarmente severa di iperparatiroidismo, prima di avviarla ad un ulteriore trattamento chirurgico di cui soddisfaceva tutti i criteri.

Un paziente di 37 anni in emodialisi cronica da molti anni sviluppa una recidiva di iperparatiroidismo secondario dopo una paratiroidectomia sub-totale. Le terapie mediche convenzionali e l'ottimizzazione dello schema dialitico non migliorano il quadro clinico; si registrano valori costantemente elevati di paratormone (iPTH > 1500 pg/ml) e prodotto calcio-fosforo (Ca x P > 100 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>). Compaiono tumefazioni dolenti a livello del II dito e del dorso della mano destra, in lento incremento. L'esame radiografico della mano evidenzia grossolane calcificazioni nei tessuti molli in prossimità della falange ungueale e intermedia del II dito ed al passaggio carpo-metacarpale. Prima di esporre il paziente alle difficoltà tecniche di un re-intervento chirurgico al collo, viene iniziata la somministrazione di cinacalcet ad una dose variabile da 30 a 60 mg al giorno, ottenendo una significativa riduzione dei livelli di iPTH (350 pg/ml) e del Ca x P (60 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>). Sei mesi dopo un controllo radiografico mostra la completa scomparsa delle calcificazioni. Dopo diciotto mesi di terapia, il paziente mantiene un buon controllo del metabolismo calcio-fosforo.

Le calcificazioni massive dei tessuti molli sono una caratteristica dell'iperparatiroidismo severo nell'uremico; sono causate sia dal persistente aumento del Ca x P che dalla riduzione dei livelli di inibitori endogeni della calcificazione quali fetuina-A, osteopontina e osteopontina, che determinano la precipitazione dei complessi calcio-fosforo nei tessuti extrascheletrici. Non devono essere confuse con una patologia neoplastica e rimosse chirurgicamente, dato che solo la correzione delle anomalie biochimiche ne evita la formazione. L'iperfosforemia severa e le calcificazioni metastatiche progressive sono sempre state indicazioni al trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo. Quando le terapie convenzionali non sono efficaci, cinacalcet rappresenta una valida alternativa terapeutica soprattutto nei casi di recidiva di iperparatiroidismo severo in pazienti esposti alle difficoltà tecniche di un re-intervento al collo.

105