

TIOSOLFATO DI SODIO: VECCHIE ARMI PER NUOVE SFIDE



Dr.ssa Cristiana Rollino

Divisione di Nefrologia e Dialisi

Ospedale "S.G. Bosco"

Torino

✉ e-mail: cristiana.rollino@libero.it

La malattia cardiovascolare costituisce il 50% circa delle cause di morte nei pazienti con malattia renale cronica: un ruolo importante in questo senso è sostenuto dalle calcificazioni vascolari, a livello della tonaca media delle grandi e piccole arterie, che influenzano negativamente marcatori surrogati di mortalità cardiovascolare, tra cui rigidità arteriosa e ipertrofia ventricolare.

Il Tiosolfato di Sodio (STS) è un farmaco con importanti proprietà antiossidanti utilizzato nell'intossicazione da cianuro, nel trattamento topico dell'acne e della *pityriasis*

versicolor, nella prevenzione dell'oto- e della nefrotossicità da cisplatino e carboplatino (1) e ultimamente nella fibrosi sistemica nefrogenica (2).

Recentemente sono stati ottenuti dati sull'utilizzo di STS nella prevenzione delle calcificazioni distrofiche nell'uremia in modelli sperimentali nel ratto (3). In un modello sperimentale di insufficienza renale cronica da adenina, la somministrazione di STS preveniva la formazione di calcificazioni dell'aorta e dei vasi coronarici esaminati istologicamente, a differenza di quanto osservato nei ratti trattati con sola adenina. Per individuare il meccanismo con cui STS svolgerebbe il suo ruolo protettivo sullo sviluppo di calcificazioni, una dose singola di STS è stata somministrata a ratti con uremia secondaria a nefrectomia 5/6. In questi ratti si è osservata una riduzione acuta (normalizzata entro 30 minuti) del calcio ionizzato, mentre PTH e calcemia totale risultavano precocemente ma stabilmente aumentati. A conferma dell'ipotesi che STS possieda una attività chelante il calcio, nel sangue umano incubato con STS si è osservata un'analoga caduta del calcio ionizzato. Questi risultati nel complesso dimostrano che STS è in grado di prevenire le calcificazioni vascolari in ratti uremici. I meccanismi di prevenzione della deposizione di calcio da parte di STS sembrerebbero essere: 1) il legame diretto di STS con il calcio con aumentata escrezione di calcio urinario; 2) l'acidosi (è infatti stato dimostrato un aumentato *anion gap* nei 30-60 minuti dopo l'infusione di STS), che a sua volta induce ipercalcemia e bilancio calcico negativo; 3) la modificazione della disponibilità di inibitori locali della calcificazione, come fetuina A, γ -carbossiglutammate protein (MGP), anidra carbonica e osteoprotegerina; 4) la possibile azione antiossidante.

Anche nell'uomo è stato tentato l'utilizzo di STS per modulare il metabolismo calcico. Il primo impiego risale al 1985, quando STS fu utilizzato da Yatzidis (4) per trattare calcificazioni tumorali nell'insufficienza renale. Recentemente Ciccone (5) ha utilizzato STS nella calcifilassi: dopo 2 settimane i pazienti trattati presentavano un drammatico sollievo del dolore e dopo altre 6 settimane le lesioni cutanee erano ridotte o guarite. Da allora, diversi gruppi hanno trattato pazienti con STS con favorevole risposta clinica. Il farmaco viene utilizzato alla dose di 5-25 g e.v. durante o alla fine di ogni trattamento dialitico in infusioni della durata di 30-60 min per lungo periodo (fino a 34 mesi) con riduzione del dolore e miglioramento delle lesioni cutanee. Gli effetti collaterali riportati sono stati nausea, vomito e acidosi. Poiché il farmaco viene eliminato per via renale nei pazienti con normale funzionalità renale e la quota escreta con la bile è minima, è stato ipotizzato che nei pazienti uremici quest'ultima sia invece la via di eliminazione preferenziale.

In conclusione, studi sperimentali sul ratto sembrerebbero dimostrare un effetto preventivo di STS nella deposizione di sali di calcio nella parete dei vasi degli animali uremici. Inoltre, alcuni tentativi di trattamento della calcifilassi nell'uomo suggeriscono una favorevole risposta clinica alla somministrazione di STS. Saranno opportuni futuri studi sull'impiego di STS nella prevenzione o nel trattamento delle calcificazioni distrofiche per definire utilità e modalità di impiego di questofarmaco.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 4.
2. Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R. Nephrogenic systemic fibrosis: a mysterious disease in patients with renal failure-role of gadolinium based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 258-63. Epub 2007 Feb 7.
3. Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 74: 1444-53. Epub 2008 Sep 24.
4. Yatzidis H, Agroyannis B. Sodium thiosulfate treatment of soft-tissue calcification in patients with end-stage renal disease. *Perit Dial Int* 1987; 7: 250-2.
5. Ciccone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1104-8.