

# CALCIFICAZIONI MULTIPLE PERITROCANTERICHE E PUBICHE IN GIOVANE EMODIALIZZATA CON GRAVE OSTEODISTROFIA RENALE RISOLTE DALL'ASSOCIAZIONE SEVELAMER+CINACALCET+PARACALCITOLO

G. Bellotti, P. Presta, T. Panzino, M. Capria, A. Caglioti, M. Riccio, F. Bova, L. Fuiano, G. Fuiano

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "Mater Domini", Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Catanzaro

## Multiple peritrochanteric and pubic calcifications in a young woman on hemodialysis with severe renal osteodystrophy successfully treated with sevelamer+cinacalcet+paracalcitol combination therapy

*Secondary hyperparathyroidism is a frequent complication of chronic renal failure that can induce severe bone disease and negatively influence the cardiovascular outcome. Therefore, nephrologists should attempt to reach the targets recommended by national and international guidelines using all the available therapeutic strategies. We describe the case of a 37-year-old woman affected by spina bifida and myelomeningocele who had been on hemodialysis since 1993. In July 2006 she developed secondary hyperparathyroidism complicated by peritrochanteric calcifications which did not respond to standard therapy. Because it was impossible to perform a parathyroidectomy, we started medical therapy with a combination of sevelamer hydrochloride, paracalcitol and cinacalcet, which resulted in progressive improvement of laboratory data and osteodystrophy. A diagnosis of mixed secondary-tertiary hyperparathyroidism was made, but a progressive increase in iPTH to very high levels suggested a rapid evolution toward a pure tertiary form. (G Ital Nefrol 2009; 26: 372-6)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Cinecalcet,  
Calcium and  
phosphate  
metabolism,  
Renal  
osteodystrophy,  
Parcalcitolo,  
Sevelamer

### PAROLE CHIAVE:

Cinecalcet,  
Metabolismo  
calcio-fosforo,  
Osteodistrofia  
renale,  
Parcalcitolo,  
Sevelamer

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Giorgio Fuiano  
Nefrologia, Università "Magna  
Graecia" di Catanzaro  
Campus Germaneto  
Viale Europa  
88100 Catanzaro  
e-mail: gfuiano@libero.it  
fuiano@unicz.it

## CASO CLINICO

Descriviamo il caso clinico di una donna di 37 anni in trattamento emodialitico dall'età di 22 anni, affetta da una forma gravissima di osteodistrofia renale.

Alla nascita la paziente presentava mielomeningocele, in seguito corretto chirurgicamente. Permaneva, comunque, paralisi flaccida agli arti inferiori.

Nel 1993, per l'insorgenza di astenia ingravescente, veniva posta diagnosi occasionale di insufficienza renale cronica severa (clearance della creatinina calcolata di 15 mL/min). Dopo circa 6 mesi dalla diagnosi, per il peggioramento progressivo del quadro clinico-laboratoristico, veniva allestita fistola artero-

venosa distale sinistra ed avviato trattamento emodialitico extracorporeo. Dopo solo un mese di emodialisi, la fistola in uso si occludeva e, vista l'impossibilità di creare un altro accesso per la presenza di gravi problemi vascolari, si optava per il trattamento dialitico peritoneale.

Dopo 4 anni, per l'insorgenza di frequenti episodi di peritonite, la paziente veniva sottoposta al posizionamento di due cateteri Tesio in vena giugulare destra e ritornava al trattamento emodialitico extracorporeo.

Nel 1999 veniva posta diagnosi di epatopatia HCV correlata e nel 2003 di ipertensione polmonare.

Sempre nel 2003, per l'insorgenza di un grave stato settico, la paziente veniva sottoposta a rimozione

**TABELLA I - TARGETS DELLE LINEE GUIDA NKF-K/DOQI NEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO**

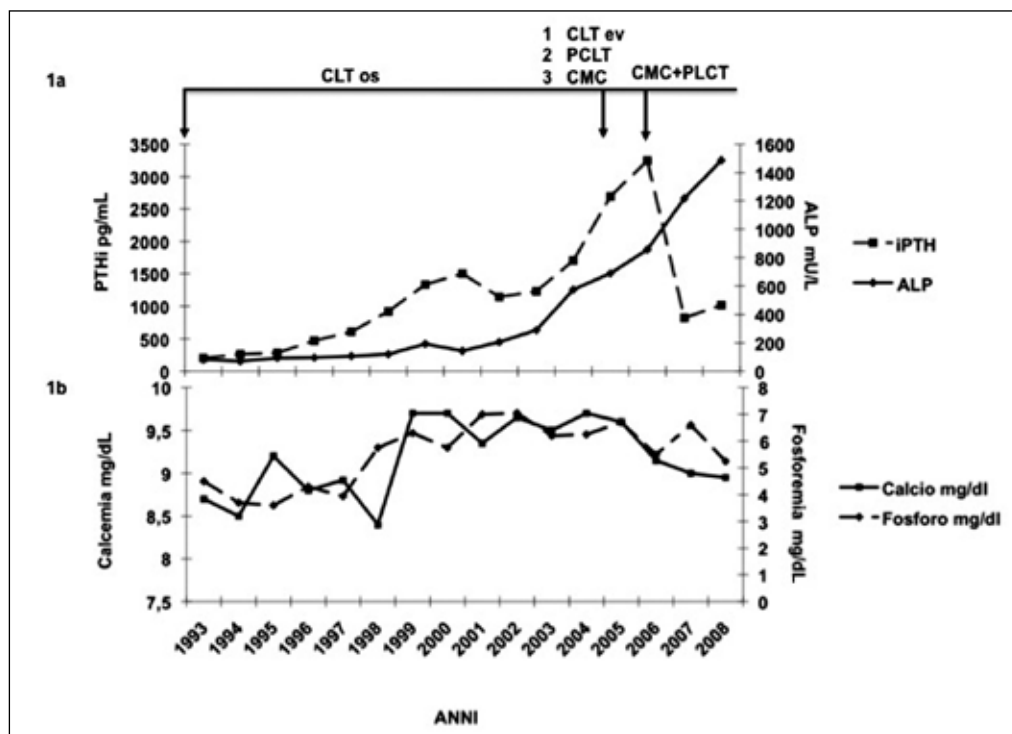
Parametro	Target
iPTH	150-300 pg/mL [16.5-33.0 pmoli/L]
Ca x P	< 55 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> [<4.51 mmoli <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> ]
Fosforemia	3.5-5.5 mg/dL [1.10-1.78 mmoli/L]
Calcemia	8.4-9.5 mg/dL [2.10-2.37 mmoli/L]

dei cateteri Tesio. Durante la procedura di rimozione, a causa della presenza di adesione di uno dei due cateteri alla parete della vena giugulare destra, si verificava rottura dello stesso e ritenzione del frammento distale in giugulare.

Il frammento ritenuto non sembrava causare alcun problema infettivo o vascolare, per cui si soprassedeva temporaneamente alla rimozione chirurgica. Contestualmente, nonostante le notevoli difficoltà tecniche, veniva allestita con successo una fistola artero-venosa prossimale sinistra. La paziente riprendeva lo schema dialitico precedente (emodialisi trisettimanale con bicarbonato-dialisi standard, singola seduta di 4 ore), con una buona adeguatezza dialitica (valori medi: URR 81%, Kt/V=1.3).

Paragonando i dati della paziente agli obiettivi terapeutici raccomandati delle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (Tab. I) (1, 2), il metabolismo calcio-fosforo risultava ben controllato, ma solo all'inizio del trattamento emodialitico (Figg. 1a e 1b). Infatti, fino al 1997, epoca del rientro in emodialisi extracorporea, la paziente presentava valori normali di calcemia (9.3 mg/dL) e di fosforemia (2.9 mg/dL) grazie all'assunzione di calcio carbonato 1000 mg ai pasti principali ma elevati valori di iPTH (580 pg/mL), nonostante l'assunzione di calcitriolo 0.25 mcg 3 volte la settimana. Dal marzo del 1997, a causa di un progressivo incremento dei valori di fosforemia, si associava al calcio carbonato (2.5 g/die) anche idrossido di alluminio, poi sostituito dal Sevelamer (800 mg 3 cpr x 2/die). Inoltre, per il progressivo incremento dei valori di iPTH, veniva incrementato il dosaggio del calcitriolo per os fino a 2 µg x 3/settimana. Nel dicembre 2005, il iPTH era 3562 pg/mL. Si avviava, pertanto, terapia con calcitriolo ev (3) senza alcun risultato.

Nel frattempo, il pessimo controllo del metabolismo calcio-fosforo si traduceva in gravi conseguenze cliniche. Infatti, la radiografia dello scheletro eseguita in quel periodo evidenziava alterazioni osteopeniche a livello di tutto il sistema scheletrico, e, a livello del femore destro, "esiti di frattura metaepifisaria distale con callo osseo fibroso, esiti di frattura non consolidata diafisaria distale, calcificazioni multiple peritrocanteriche" (Figg. 2a e 2c). Visti il quadro clinico-laboratorio e la mancata risposta alla terapia medica, la



**Fig. 1a - Andamento dei valori di paratormone intatto (iPTH pg/mL) e fosfatasi alcalina (ALP U/mL).**

**Fig. 1b - Andamento dei valori di calcemia (mg/dL) e fosforemia (mg/dL).**  
CLT: calcitriolo; PCLT: paracalcitolo; CMC: cinecalcet.

paziente veniva sottoposta a valutazione chirurgica per eventuale paratiroidectomia. Tale procedura veniva sconsigliata in considerazione della presenza del moncone distale del catetere Tesio in vena giugulare destra e delle condizioni cliniche generali della paziente. A quel punto, veniva avviata terapia con paracalcitolo ev al dosaggio settimanale di 15 µg, successivamente sostituito da cinacalcet al dosaggio di 60 mg/die. L'assenza di risultati positivi (iPTH sierico 4064.90 pg/mL) sia con il paracalcitolo che con il calcio mimetico somministrati in associazione al sevelamer, induceva ad modificare la terapia associando sevelamer, paracalcitolo (60 µg/settimana) e calcio mimetico (30-60 mg/die) (4). La terapia si dimostrava finalmente efficace con progressiva riduzione dei livelli di iPTH (dopo 1 anno 823 pg/mL) (Fig. 1a). Inoltre, anche il quadro osteodistrofico andava incontro a progressivo miglioramento con ricalcificazione delle fratture fino allora non completamente consolidate e la scomparsa o riduzione delle calcificazioni amorse, in particolare di quella peritrocantérica (Figg. 2b e 2d). Purtroppo, negli ultimi due anni, nonostante il mantenimento della posologia del cinacalcet e del paracalcitolo, i valori sia della fosfatasi alcalina sia del iPTH riprendevano ad aumentare progressivamente fino a raggiungere rapidamente gli elevati valori precedenti.

#### TEST DI VERIFICA

**1) Il trattamento utilizzato nel caso descritto per controllare il metabolismo calcio-fosforo si associava:**

- Ad un miglioramento dei dati laboratoristici ma non del quadro osteodistrofico
- Ad un miglioramento del quadro osteodistrofico ma non dei dati laboratoristici
- Ad un miglioramento progressivo ma transitorio dei dati laboratoristici e del quadro osteodistrofico
- A nessun miglioramento
- Ad un miglioramento improvviso e stabile dei dati laboratoristici e del quadro osteodistrofico.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

#### DISCUSSIONE

Le principali osservazioni derivanti dall'analisi di questo caso clinico possono essere riassunte in 4 punti principali:

1) La paziente ha una storia dialitica di circa 15 anni e come tutti i pazienti con elevata anzianità dialitica presenta alcuni danni di natura iatrogena, che hanno certamente aggravato la patologia ossea causata osteoporotica, causata dalla paraplegia, ed osteodistrofia, causata dall'insufficienza renale. Infatti, in nessun altro campo della nefrologia, vi sono state, nel corso degli anni, così tante modifiche dei protocolli terapeutici come nell'osteodistrofia uremica che hanno stabilito in maniera chiara l'inadeguatezza dei protocolli precedenti e, di conseguenza, l'erroneo approccio terapeutico adottato in molti casi. L'acquisizione di nuove competenze scientifiche ha consentito col tempo di elaborare strategie terapeutiche sempre più efficaci e sicure.

2) Non vi è alcun dubbio che nel caso in questione la condotta terapeutica non sia esente da critiche. Un atteggiamento più deciso e soprattutto un intervento terapeutico mirato e più precoce avrebbe potuto prevenire o, almeno, attenuare l'instaurarsi della fase di un iperparatiroidismo refrattario che ha condizionato l'instaurarsi delle lesioni ossee e delle gravi calcificazioni metastatiche a carico della paziente. È noto, infatti, che l'iperparatiroidismo refrattario, caratterizzato da un'inadeguata risposta alla terapia con sali di calcio o calcitriolo, rappresenta per lo più la conseguenza di una terapia insufficiente. In particolare, il deficit di calcitriolo e l'iperfosforemia rappresentano stimoli cui le paratiroidi rispondono con un'aumentata attività mitotica che si traduce prima in iperplasia talvolta irreversibile delle ghiandole e, poi, in trasformazione adenomatosa delle stesse.

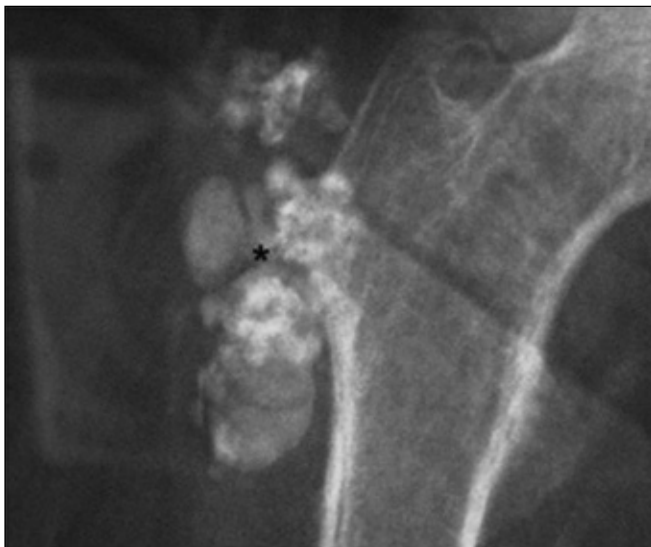
3) La storia clinica della paziente dimostra, tuttavia, che la transizione dalla forma semplice di iperparatiroidismo a quella refrattaria e, talvolta, alla terziaria è graduale e modificabile dall'impiego simultaneo dei mezzi terapeutici attualmente a disposizione: i nuovi chelanti del fosforo, il calcio mimetico ed il paracalcitolo. Nel nostro caso, la non responsività delle paratiroidi sembrava ormai irreversibile, non ottenendosi alcuna riduzione dei livelli sierici di iPTH con la terapia medica. L'unica possibilità di risoluzione del quadro clinico-laboratoristico sembrava essere la paratiroidectomia, che fu considerata rischiosa e non accettata dalla paziente stessa (5). Tuttavia, il successo del tentativo terapeutico dell'associazione paracalcitolo + calciomimetico con riduzione parziale dei livelli di iPTH e risoluzione di parte delle problematiche scheletriche ed extrascheletriche legate all'iperparatiroidi-



**Fig. 2a** - Particolare di femore destro. È evidente la presenza di una frattura diafisaria distale (\*).



**Fig. 2b** - Particolare del femore destro. La frattura diafisaria distale è in via di consolidamento.



**Fig. 2c** - Particolare di femore destro. È evidente la presenza di calcificazione molle in regione peritrocanterica.



**Fig. 2d** - Particolare identico al precedente privo della calcificazione molle peritrocanterica.

simo, rende ipotizzabile che anche in una fase avanzata di transizione verso la forma terziaria, possano essere presenti, accanto a zone adematose, anche zone solo iperplastiche, ancora in grado di rispondere agli stimoli inibitori (4). D'altra parte, l'effetto di questi farmaci può essere importante perfino in condizioni di avvenuta trasformazione adenomatosa delle paratiroidi, come dimostrato dal successo del calcio mimetico anche in casi di iperparatiroidismo primario (4). Va sottolineato che non possiamo escludere che analoghi risultati potevano essere ottenuti utilizzando il calcitriolo al posto del paracalcitolo (6).

4) È tuttavia evidente come, in una situazione di gravissimo iperparatiroidismo anche una terapia aggressiva può spesso solo rallentare e non arrestare l'evol-

uzione verso un iperparatiroidismo terziario responsivo esclusivamente alla paratiroidectomia. Le preclusioni del chirurgo all'intervento, peraltro discutibili, potrebbero oggi essere in buona parte superate da un approccio meno invasivo, come la paratiroidectomia video-assistita (VAP). La VAP è una valida alternativa all'esplorazione cervicale bilaterale ed è in grado di ridurre i rischi e di assicurare elevate probabilità di successo, se associata al dosaggio intraoperatorio rapido del PTH. La VAP può essere realizzata anche in anestesia loco-regionale (blocco cervicale) ed è riproducibile, sicura, con gli stessi risultati della chirurgia convenzionale, rispetto alla quale presenta indubbi vantaggi in termini di rischio, risultato estetico e dolore postoperatorio.

### TEST DI VERIFICA

#### 2) La paratiroidectomia viideo-assistita:

- È una valida alternativa all'esplorazione cervicale bilaterale
- È in grado di ridurre i rischi
- È in grado di assicurare elevate probabilità di successo, se associata al dosaggio intraoperatorio rapido del PTH
- Può essere realizzata anche in anestesia loco-regionale
- Tutte le precedenti.

Le variazioni dei protocolli terapeutici di trattamento delle alterazioni del metabolismo calcio-fosforo negli ultimi 15 anni hanno condizionato in modo rilevante la prognosi dei pazienti in trattamento emodialitico.

In questo caso clinico, abbiamo descritto la nostra esperienza. Dopo un periodo abbastanza lungo di terapia con cinacalcet, l'aggiunta del paracalcitolo (a dosaggi anche particolarmente elevati) si è dimostrato un approccio terapeutico efficace; utile l'associazione con il sevelamer anche per contenere l'ipercalcemia e l'iperfosforemia che spesso si associano al trattamento con paracalcitolo (6).

La terapia, indicata secondo le Linee Guida Nazionali ed Internazionali, ci ha permesso di raggiungere gli obiettivi per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (1, 2).

### TEST DI VERIFICA

#### 3) Nel caso descritto quale associazione farmacologica permetteva un adeguato controllo dell'iperparatiroidismo?

- Calcitriolo + calcio carbonato
- Calcitriolo + cinacalcet
- Calcitriolo + cinacalcet + calcio carbonato
- Paracalcitolo + cinacalcet + sevelamer
- Cinacalcet + sevelamer.

### RIASSUNTO

*L'iperparatiroidismo secondario è una complicanza frequente in corso di insufficienza renale cronica che, se non adeguatamente trattata, determina l'insorgenza di gravi patologie ossee e cardiovascolari. Obiettivo del nefrologo è la scelta di adeguate strategie terapeutiche, aderendo il più possibile ai suggerimenti delle Linee Guida Nazionali ed Internazionali, al fine di raggiungere i targets ottimali. Descriviamo il caso di una donna di 37 anni, affetta da spina bifida e mielomeningocele, in trattamento emodialitico dal 1993. Dal luglio 2006, per la presenza di una grave forma di iperparatiroidismo secondario complicato dalla presenza di calcificazioni peritrocanteriche, non responsivo alla terapia medica standard, e per l'impossibilità all'esecuzione di paratiroidectomia, si avviava terapia farmacologica con associazione di Sevelamer HCl, paracalcitolo, cinacalcet ottenendo un miglioramento progressivo dei dati laboratoristici e del quadro osteodistrofico; questo risultato suggeriva una diagnosi di una forma mista secondaria-terziaria, ma con forte tendenza ad una evoluzione terziaria.*

### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

- National Kidney Foundation DOQI. Clinical Practical Guidelines For Bone Metabolism and Desesas in chronic. Kidney Diseases 2003; 42 (4) (Suppl. 3): 63-200.
- Mazzaferro S, Cozzolino M, Marangella M, Strippoli GF, Messa P. Utilizzo della vit. D e analoghi, dei chelanti del fosforo e dei calcio mimetici nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario e della patologia ossea nelle nefropatie croniche: Linee Guida. G Ital Nefrol 2007; 24 (Suppl. 37): S107-24.
- Cannella G, Bonucci E, Rocca D, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. Kidney Int 1994; 46: 1124-32.
- Cannella G, Messa P. Therapy of secondary hyperparathyroidism to date: vitamin D analogs, calcimimetics or both? J Nephrol 2006; 19: 399-402.
- Foley RN, Li S, Liu J, Gilbertson DT, Chen SC, Collins AJ. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 210-8. Epub 2004 Nov 24.
- Sprague SM, Llach F, Amdhal M, Taccetta C, Batlle D. Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2003; 63 (4): 1483-90.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCarty LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 (12): 5644-9.