

NEFROCALCINOSI, LITIASI E DISFUNZIONE RENALE NELL'IPOPARIROIDISMO PRIMITIVO IN TERAPIA CONVENZIONALE

INTRODUZIONE

Gli analoghi della vitamina D sono in grado di garantire efficacemente l'equilibrio dell'assetto calcio-fosforico nei pazienti con ipoparatiroidismo e fino al 40% di essi può essere gestito senza una concomitante supplementazione con calcio (1,2). Tuttavia, vi sono preoccupazioni circa la sicurezza a lungo termine della terapia convenzionale sulla salute renale. Nonostante un attento bilanciamento dei sali di calcio e della vitamina D attiva, si riscontra ipercalciuria fino al 70% dei pazienti ipoparatiroidici (1). Inoltre, la terapia convenzionale è in parte responsabile dell'aumento dell'escrezione urinaria di fosfato. Purtroppo, l'assenza di studi a lungo termine su ampie casistiche non ha consentito di effettuare un'adeguata stima nel tempo del rischio di litiasi renale e nefrocalcinosi.

LO STUDIO (3)

Lo **studio osservazionale** (3) condotto presso l'India *Institute of Medical Sciences* di Delhi ha valutato le complicanze renali (calcificazione renale: nefrocalcinosi e/o litiasi; insufficienza renale - IRC) in **165 soggetti con ipoparatiroidismo primitivo (IPOP), confrontati con 165 soggetti sani** di pari sesso ed età senza alterazioni dell'assetto calcio-fosforo.

Sono stati esclusi soggetti con ipoparatiroidismo post-chirurgico; la dose giornaliera totale media di calcio era < 2 g/die.

I pazienti sono stati sottoposti a controlli della funzionalità renale e dell'assetto calcio/fosforo, TC cerebrale per la valutazione delle calcificazioni encefaliche, visita oculistica per valutazione cataratta, ecografia renale per ricerca di litiasi e nefrocalcinosi, Rx addome. La funzione renale è stata valutata attraverso la *clearance* plasmatica del ^{99m}Tc-DTPA. In 45/165 pazienti (27.3%), in cui erano disponibili ecografie renali effettuate almeno 5 anni prima dell'arruolamento, è stato possibile valutare retrospettivamente la progressione delle calcificazioni. La tabella 1 mostra il confronto tra IPOP e controlli.

Tabella 1 Caratteristiche basali della popolazione			
Parametri	IPOP (n = 165)	Controlli (n = 165)	P
M:F (n)	90:75	90:75	0.8
Età (anni)	40 ± 15	40 ± 15	0.79
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 4.9	24.7 ± 4.0	0.48
Calcemia (mg/dL)	7.6 ± 1.3	9.4 ± 0.5	< 0.001
Fosfatemia (mg/dL)	5.3 ± 1.05	3.6 ± 0.7	< 0.001
Albuminemia (g/dL)	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.4	0.75
Creatinina (mg/dL)	1 ± 0.7	0.8 ± 0.2	< 0.01
iPTH (pg/mL)	6 (3-10)	55 (39-71)	< 0.001
25OH vitamina D (ng/mL)	32.5 ± 13.2	16.4 ± 11.3	< 0.001

Calcificazioni renali

Nel gruppo IPOP, 18 soggetti (11%) avevano calcificazione renale. Rispetto ai restanti, in questi 18 soggetti:

- il rapporto medio calcio/creatinina nelle urine delle 24h era più alto;



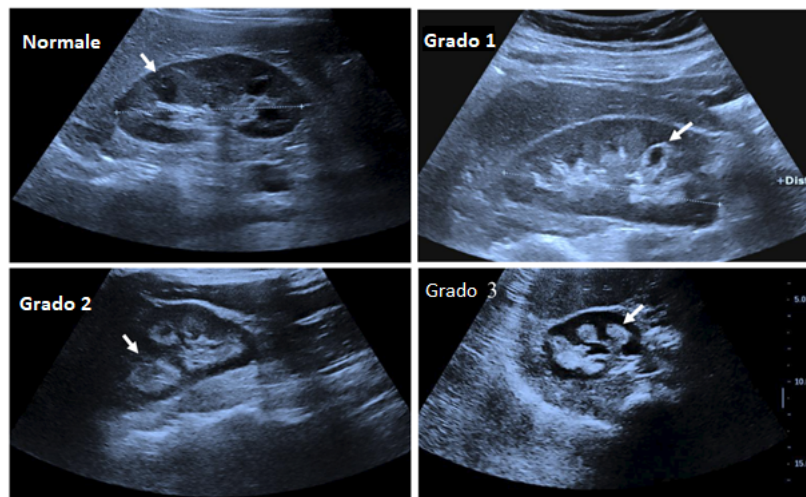
- il filtrato (GFR) era mediamente più basso e la percentuale di pazienti con GFR < 60 mL/min/1.73 m² era più elevata (35.3% vs 11.9%, p = 0.02);
- erano comparabili l'età all'insorgenza dei sintomi ipocalcemicici, i principali parametri ematochimici, la frequenza di cataratta e di calcificazioni cerebrali, la durata media di malattia, le dosi giornaliere di calcio e vitamina D attiva.

Litiasi renale

Calcoli renali sono stati evidenziati in 8 pazienti (5%) e 6 controlli (p = 0.79). La dimensione media dei calcoli era simile tra i soggetti con IPOP e i controlli e nessuno dei pazienti con litiasi aveva mai lamentato una colica o presentava idronefrosi.

Nefrocalcinosi

All'indagine ecografica la nefrocalcinosi veniva rilevata in 11 (6.7%) pazienti (grado 1 = 6, grado 2 = 4, grado 3 = 1) e in nessun controllo (vedi figura per i gradi di nefrocalcinosi). Rispetto ai pazienti senza nefrocalcinosi, quelli con nefrocalcinosi erano più giovani all'insorgenza di sintomi ipocalcemicici e avevano un prodotto medio calcio x fosforo (CaxP) significativamente più alto alla presentazione iniziale.



Stadiazione ecografica della nefrocalcinosi (adattato da 3)

Progressione della calcificazione renale nei pazienti con terapia convenzionale

La progressione è stata valutata ecograficamente in 45 pazienti:

- 1 paziente (2.2%) non ha mostrato progressione e ha mantenuto normale funzionalità renale;
- 6 pazienti (13.3%) con ecografia renale negativa hanno sviluppato calcificazione renale (nefrocalcinosi in 3, calcoli renali in 2 ed entrambi in 1), ma la creatinemia è rimasta stabile.

Il prodotto sierico CaxP è stato un fattore predittivo significativo per lo sviluppo di nefrocalcinosi, con incremento del rischio del 7.6% per ogni aumento unitario del prodotto stesso. L'età più avanzata e un costante aumento della frazione di escrezione del fosfato sono risultati predittori significativi di riduzione di GFR.

COMMENTO

Questo studio ha valutato la salute renale in pazienti con IPOP trattati con terapia *standard*. Vari studi hanno valutato la presenza di litiasi o nefrocalcinosi e la funzione renale in corso di ipoparatiroidismo, con risultati non sempre uniformi (tabella 2) per via delle diverse cause di malattia (post-chirurgico, autosomico dominante, da mutazione del *CaSR*).

Il tasso di complicanze renali relativamente basso di questa coorte di IPOP potrebbe essere correlato alla rarità di casi dovuti alla mutazione del gene *CaSR* (associato a maggiore ipercalcemia), all'esclusione della forma post-chirurgica e all'uso di una dose giornaliera totale media di supplementi di calcio < 2 g/die. Inoltre, questo lavoro non dimostra un aumento di prevalenza della calcolosi renale nei soggetti con IPOP rispetto ai controlli sani. Lo studio ha dimostrato un prodotto CaxP più alto nei soggetti con nefrocalcinosi, ma comunque all'interno della soglia di "normalità", a confermare la necessità di stabilire nuove soglie di normalità per il CaxP. La discrepanza

in termini di prevalenza tra le calcificazioni intra-craniche (67%) e renali (11%) sembra suggerire una diversa patogenesi delle due complicanze croniche. Solo il 14% dei soggetti ha insufficienza renale cronica di stadio 3. La frazione di escrezione del fosforo e l'età sono i fattori predittivi più importanti di riduzione del GFR.

Tabella 2
Studi sulle complicanze renali in corso di ipoparatiroidismo in pazienti in trattamento *standard* (adattato da 3)

1° autore, anno	N	Età e durata (anni)	Tipo di ipoparatiroidismo, numero di pazienti	US renale (n)	Nefro-calcinosi (%)	Calcoli renali (%)	eGFR < 60 mL/min (%)
Pearce, 1996	20	- Mediana = 16	CaSR-M	20	55	20	20
Arlt, 2002	25	48 ± 14 6 ± 8	Post-chir	25	0	8	-
Winer 1998 e 2003	27	40 ± 15 15 ± 12	Post-chir 11, Idiop 8, CaSR-M 6, SPA 2	27	41	-	33
Rubin, 2003	33	48 ± 12 17 ± 13	Post-chir 18, Idiop 13, DGC 2	-	-	15	-
Sorheim, 2012	15	49 ± 19	CaSR-M	14	7	79	7
Mitchell, 2012	120	52 ± 19 17 ± 16	Post-chir 79, Idiop 13, Autoimmune 9, CaSR-M 5, SDG 3, SK 3	54	31		41
Boyce, 2013	22	Mediana = 32.5 Mediana = 9	Post-chir 8, CaSR-M 8, SDG 2, SPA 2, Idiop 2	22	77	9	9
Underbjerg, 2013	688	Mediana = 49 Mediana = 8	Post-chir	Na	-	2	5
Levy, 2015	29	11 ± 5 9 ± 6	Post-chir 1, SDG 15, Idiop 10, SPA 2, CHARGE 1	27	38	-	-
Lopes, 2016	55	45 ± 19 11 ± 8	Post-chir 41, Autoimmune 9, Pseudo 5	40	25		9
David, 2019	170	58 ± 16 17 ± 14	Post-chir 143, Pseudo 11, Autoimmune 4, Idiop 4, SDG 2, SPA 2, CaSR-M 2, CHARGE 1, HDR 1	87	22		-
Questo studio, 2020 (3)	165	40 ± 15 15 ± 9	IPOP	165	7	5	14

SPA = Sindrome poliendocrina autoimmune tipo I; CaSR-M = mutazione *Calcium-sensing receptor*; SDG = sindrome DiGeorge; HDR = ipoparatiroidismo, sordità neuro-sensoriale, malattia renale; Idiop = Ipoparatiroidismo idiopatico; SK= sindrome di Kearns-Sayre

Il principale limite dello studio è la valutazione retrospettiva del rischio di calcificazione: il calcolo del rischio di progressione delle calcificazioni nel tempo è stato infatti eseguito su indagini ecografiche eseguite 5 anni prima dell'arruolamento.

CONCLUSIONI

In conclusione, lo studio mostra una bassa prevalenza di nefrocalcinosi nell'IPOP. L'età e il prodotto CaxP sembrano fattori di rischio per lo sviluppo di calcificazioni renali. La presenza di nefrocalcinosi non è significativamente associata a calcoli renali, cataratta e calcificazioni intra-craniche. La riduzione del GFR (nel 14% della coorte) è correlata ad aumentata escrezione del fosfato ed età più avanzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Sharefi A, Glenister E, Morris M, Quinton R. Is calcium supplementation always needed in patients with hypoparathyroidism? Clin Endocrinol (Oxf) [2019, 90: 775-80](#).
2. Cusano NE, Bilezikian JP. Update on hypoparathyroidism. Curr Opin Rheumatol [2019, 31: 381-7](#).
3. Saha S, Kandasamy D, Sharma R, et al. Nephrocalcinosis, renal dysfunction and calculi in patients with primary hypoparathyroidism on longterm conventional therapy. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: dgz319](#).