

IL DANNO D'ORGANO DEL RENE NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'iperparatiroidismo primario (IPP) è la terza patologia endocrina più frequente dopo diabete e tireopatie. Si riconoscono attualmente tre quadri clinici (1):

1. IPP con franca ipercalcemia e manifeste complicanze degli organi bersaglio (osso, rene);
2. IPP con ipercalcemia lieve e asintomatica;
3. IPP normocalcemico, con livelli elevati di PTH e livelli di calcemia (corretta per albumina e ionizzata) persistentemente nei limiti di norma.

Le **complicanze renali**, così come quelle ossee, sono trasversali ai tre quadri descritti e **indipendenti dalla gravità dell'ipercalcemia e/o dell'iperparatiroidismo** (2). Pertanto, posta diagnosi di IPP, è raccomandato un intenso *iter* diagnostico per definirle e proporre un appropriato trattamento (chirurgico e/o medico).

Presentazione clinica delle complicanze renali nell'IPP

Il danno renale si manifesta clinicamente come:

- **calcolosi renale**, più frequente negli uomini e nelle donne in pre-menopausa (rispetto a quelle in post-menopausa), può essere:
 - sintomatica (10-20% dei pazienti con IPP), determinando coliche renali ricorrenti, uropatia ostruttiva, renella, pielo-nefrite;
 - asintomatica (25-55% dei pazienti con IPP), ma associata a micro-litiasi o calcoli a stampo rilevati mediante diagnostica per immagini;
- **nefrocalcinosi** (5% dei pazienti con IPP): caratterizzata da calcificazioni interstiziali di ossalato di calcio e/o calcificazioni intra-tubulari di fosfato di calcio;
- **ipercalciuria** (65-75% dei pazienti con IPP), definita come escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg di peso corporeo/24 h in presenza di funzione renale conservata;
- **ridotta filtrazione glomerulare** (13-19% dei pazienti con IPP), definita come eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) < 60 mL/min/1.73 m², persistente oltre tre mesi. Secondo le linee guida (LG) KDIGO (organizzazione *non-profit* per lo sviluppo delle LG per la pratica clinica basata sull'evidenza per le malattie renali), si pone diagnosi di insufficienza renale quando si documenta anche un danno renale: albuminuria ≥ 30 mg/24 h o ≥ 30 mg/g di creatininuria, anomalie del sedimento urinario, alterazioni degli elettroliti dovute a disordini tubulari, alterazioni istologiche, alterazioni strutturali rilevate con *imaging* (assottigliamento della corticale, cisti renali, calcolosi renale, nefrocalcinosi, rene grinzoso, ecc), pregresso trapianto renale (3).

Profilo urinario di rischio litogeno nei pazienti con IPP

Il riassorbimento renale del calcio è molto variabile nei pazienti con IPP, che possono presentare livelli di calciuria aumentati, normali e anche diminuiti.

Fattori di rischio per lo sviluppo di nefrolitiasi sono la supersaturazione delle urine in termini di calcio fosfato e calcio ossalato, ipocitraturia e iperossaluria, mentre quelli per la nefrocalcinosi non sono definiti (3). Anche l'obesità è stata indicata come fattore di rischio per ipercalciuria e calcoli renali nei pazienti con IPP.

L'ipercalciuria è presente nei 2/3-3/4 dei pazienti con IPP (4). L'ipocalciuria, invece, definita come escrezione renale di calcio < 100 mg/24 h, si riscontrerebbe nel 5% dei pazienti con IPP, riducendosi all'1% una volta esclusi i soggetti in terapia con diuretici tiazidici. Da ricordare che un'ipocalciuria vera impone la diagnosi differenziale tra IPP e ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH, *familial hypocalciuric hypercalcemia*), sostenuta nella maggior parte dei casi da mutazioni inattivanti il gene codificante il recettore sensibile al calcio.

Effetto della paratiroidectomia su calcolosi renale e ipercalciuria

La paratiroidectomia (PTX) con risoluzione dell'IPP riduce le recidive di calcolosi renale e modifica il profilo litogeno delle urine dei pazienti con IPP (sia ipercalcemico che normocalcemico), riducendo la calciuria e il pH urinario e aumentando la citraturia (5).



Sabrina Corbetta (sabrina.corbetta@unimi.it)

Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Fino al 40% dei pazienti con IPP, tuttavia, mostra persistenza di ipercalcemia dopo PTX, più frequentemente associata a iperplasia paratiroidea e, se non corretta, a un mancato recupero della mineralizzazione ossea (6).

Effetto della terapia medica su calcolosi renale e ipercalcemia (3)

La terapia medica dell'IPP si basa sulla somministrazione di colecalciferolo e/o di cinacalcet.

La supplementazione di **colecalciferolo** nei pazienti con IPP e deficit di 25OH-vitamina D (25OHD) normalizza i livelli circolanti di 25OHD e riduce i livelli di PTH, senza modificare ipercalcemia e ipercalcemia. Una dose di colecalciferolo di 600-1000 UI/die è considerata sufficiente per ottenere livelli di 25OHD > 20 ng/mL. Non vi sono dati sull'effetto del calcifediolo nei pazienti con IPP e ipercalcemia.

Cinacalcet normalizza la calcemia, riduce i livelli di PTH ma, nonostante sia in grado di ridurre l'escrezione renale di calcio, non modifica l'entità della calcemia né volume e pH delle urine.

Infine, i **diuretici tiazidici**, aumentando il riassorbimento tubulare di calcio, sono stati proposti come terapia per ridurre l'ipercalcemia e i livelli di PTH nei pazienti con IPP, monitorando attentamente l'ipercalcemia e l'ipopotassiemia (7). L'uso dei diuretici tiazidici è stato proposto anche come "test di stimolo" per differenziare l'iperparatiroidismo primitivo da quello secondario a ipercalcemia idiopatica nei pazienti con calcolosi renale; è necessaria, invece, la loro sospensione per una corretta diagnosi di ipercalcemia e di FHH.

Funzione renale nei pazienti con IPP

L'IPP è stato riconosciuto come fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale cronica (IRC), anche se la patogenesi non è del tutto chiara. I pazienti con IPP possono presentare diversi **fattori di rischio** per IRC, che devono essere ricercati, riconosciuti e trattati durante l'iter diagnostico e il *follow-up*, di cui i principali sono: età, ipertensione arteriosa, obesità, diabete mellito, infiammazione cronica, disidratazione, calcolosi renale, nefrocalcinosi, cisti renali, trattamento con bisfosfonati (3).

La funzione renale deve essere valutata mediante il calcolo di eGFR, che riflette il deterioramento della funzione renale nei soggetti tra i 20-90 anni, e viene considerata ridotta per valori < 60 mL/min/1.73 m². In base ai valori di eGFR, calcolati secondo l'[equazione](#) CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), è presente IRC nel 13-19% dei pazienti con IPP, la maggior parte dei quali ha eGFR tra 30 e 60 mL/min/1.73 m² (stadio 3) (8). I pazienti con IPP e IRC sono più a rischio di crisi ipercalcemiche in corso di eventi morbosi acuti.

Effetto della PTX sulla funzione renale

Le LG per la gestione dell'IPP asintomatico indicano eGFR < 60 mL/min/1.73 m² quale criterio per l'indicazione al trattamento chirurgico. Anche se la PTX non migliora una funzione renale già ridotta, è però in grado di **prevenire un ulteriore peggioramento**.

Effetto della terapia medica sulla funzione renale

Cinacalcet non altera i livelli di creatinina né di eGFR nei pazienti con IPP.

Non sono disponibili studi sull'effetto della supplementazione di **colecalciferolo** sui livelli di creatinina ed eGFR nei pazienti con IPP e IRC.

Si deve, invece, porre attenzione all'uso dell'acido **zoledronico** per il trattamento dell'ipercalcemia severa, in quanto è in grado di determinare una significativa diminuzione dei livelli di eGFR ed è controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m².

Per quanto riguarda il trattamento dei concomitanti fattori di rischio per IRC nei pazienti con IPP, l'uso degli **inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone** sembrerebbe in grado di ridurre i livelli di PTH, contrastando il concomitante iperaldosteronismo indotto dall'iperparatiroidismo. Tuttavia, uno studio clinico sull'uso di eplerenone, antagonista del recettore dell'aldosterone, nei pazienti con IPP non ha rilevato alcun effetto significativo sui livelli di PTH.

Considerazioni per la scelta tra gestione chirurgica e gestione medica dell'IPP

La tabella riassume le misure diagnostiche e terapeutiche che devono essere attuate nella valutazione del danno renale nel paziente con IPP, in cui è importante considerare alcuni punti.

Di fronte all'**opzione chirurgica** i pazienti con IPP:

- sintomatici per calcolosi renale non dovrebbero subire ritardi nella diagnosi e nel trattamento chirurgico dell'IPP;
- asintomatici dovrebbero essere sottoposti a una valutazione clinica, biochimica e strumentale estesa, mirata a definire le complicanze renali;
- asintomatici con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² dovrebbero essere inviati al trattamento chirurgico come parte dell'obiettivo generale di rimuovere tutti i fattori di rischio associati a un ulteriore declino dell'eGFR.

Di fronte all'**opzione medica**:

- diagnosticare e trattare tutti i concomitanti fattori di rischio per IRC: ipertensione arteriosa, obesità, diabete/insulino-resistenza e precedenti danni renali;
- modificare il profilo urinario di rischio litogeno sulla base delle evidenze disponibili per i pazienti con calcolosi renale idiopatica, poiché mancano dati nei pazienti con IPP;
- il monitoraggio e la gestione dei pazienti con IPP e IRC possono essere difficili: le alterazioni biochimiche e cliniche correlate all'IRC alterano la presentazione clinica classica dell'IPP e controindicano l'uso dei bisfosfonati per controllare l'ipercalcemia severa.

Approccio diagnostico-terapeutico al danno renale nei pazienti con IPP			
Quadro clinico	Diagnosi	Paratiroidectomia	Terapia medica
Calcoli renali	Anamnesi Ecografia reni e vie urinarie Profilo litogeno urine 24 h in sospensione da diuretici tiazidici (calciuria, fosfaturia, ossaluria, citraturia, volume e pH urinario)	Riduzione delle recidive sintomatiche	Cinacalcet (non effetto su ipercalciuria) Colecalciferolo (non effetto su ipercalciuria) Diuretici tiazidici Acidificazione delle urine (?)
Nefrocalcinosi	Ecografia reni e vie urinarie	?	?
IRC	eGFR (CKD-EPI) Ecografia renale Identificazione di tutti i fattori di rischio concomitanti per IRC (ipertensione arteriosa, obesità, diabete mellito, insufficienza cardiaca cronica, calcolosi renale, nefrocalcinosi, cisti renali, bisfosfonati)	Efficace nel prevenire ulteriore riduzione di eGFR	Anti-ipertensivi (inibitori RAAS) Calo ponderale Controllo glicemico Cinacalcet (non effetto su eGFR) Colecalciferolo (?) Acido zoledronico (NO se eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²)
RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone			

Bibliografia

1. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab [2018, doi: org/10.1210/jc.2018-01225](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225).
2. Boone D, Politz D, Lopez J, et al. Concentration of serum calcium is not correlated with symptoms or severity of primary hyperparathyroidism: an examination of 20,081 consecutive adults. Surgery [2017, 161: 98-106](https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.08.006).
3. Verdelli C, Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. Eur J Endocrinol [2017, 176: R39-52](https://doi.org/10.1093/eurj/ekw052).
4. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, et al. Predictors of renal function and calcifications in primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. J Clin Endocrinol Metab [2018, doi: 10.1210/jc.2018-00923](https://doi.org/10.1210/jc.2018-00923).
5. Marchini GS, Faria KVM, Torricelli FCM, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism and stone disease: a comprehensive metabolic evaluation before and after parathyroidectomy. BJU Int [2018, 121: 281-8](https://doi.org/10.1111/bju.14888).
6. Palmieri S, Eller-Vainicher C, Cairoli E, et al. Hypercalciuria may persist after successful parathyroid surgery and it is associated with parathyroid hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 2734-42](https://doi.org/10.1210/clinem.2015-1000).

7. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al. Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism – a new indication for an old medication? *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 1270-6](#).
8. Ermetici F, Filopanti M, Verga U, et al. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* [2015, 173: 441-6](#).