- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.81.206 Fri, 26 Apr 2024, 13:31:45

Il punto su...

Ipercalcemia e ipocalcemia nel paziente neoplastico

Vincenzo Minotti, Chiara Bennati

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Le alterazioni del metabolismo del calcio, particolarmente l'ipercalcemia, si manifestano frequentemente nei pazienti oncologici e richiedono un pronto riconoscimento al fine di instaurare le terapie opportune. Nell'ipercalcemia oltre all'idratazione il trattamento si giova di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo come i difosfonati. L'ipocalcemia è una evenienza più rara, può comparire in rapporto alla produzione di calcitonina da parte di alcuni tumori, ma più spesso rappresenta una complicanza di trattamenti (farmaci ipocalcemizzanti, ipocalcemia secondaria all'ipomagnesemia indotta dal cisplatino).

Parole chiavi. *Neoplasia, calcio, sindrome paraneoplastiche.*

SUMMARY

Hypercalcemia and hypocalcemia in cancer patients

Hypercalcemia of malignancy is a common paraneoplastic syndrome. Patients with hypercalcemia will generally need to be managed with urgency, and it is necessitate early diagnosis for proper treatment. Key therapies are saline hydration to promote calciuresis and bisphosfhonates to reduce pathologic osteoclastic bone resorption. Although more rarely hypocalcemia can occur in cancer patients, and more often as a result of medications used to lower the calcium. In clinical practice hypocalcemia may be a consequence of hypomagnesemia caused by cisplatin. Rarely symptomatic hypocalcemia can occur in patients with tumor producing calcitonin.

Key words. *Paraneoplastic syndrome, hypercalcemia, hypocalcemia, cancer.*

Ipercalcemia

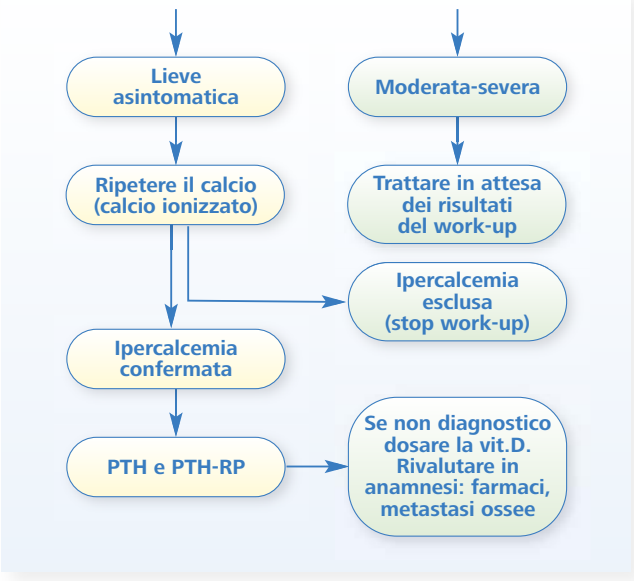
Patogenesi

Nonostante il progresso nella terapia di molte neoplasie, le emergenze metaboliche continuano a rappresentare una sfida per l'oncologo. L'ipercalcemia rappresenta la più comune sindrome paraneoplastica e si manifesta in circa il 30-40% dei pazienti con neoplasia avanzata. Il suo riconoscimento è ora più frequente da quando la calcemia è diventata un esame di laboratorio routinario. Si possono identificare due principali meccanismi patogenetici dell'ipercalcemia. Il primo, più frequente nel carcinoma mammario con metastasi osteolitiche e nel mieloma multiplo, è legato all'esteso riassorbimento osseo con conseguente rilascio di calcio in circolo. Ciò si verifica solo nel 20% dei casi in quanto abitualmente l'ipercalcemia si manifesta senza alcuna alterazione dell'osso, e da questo la definizione di "sindrome umorale ipercalcemica". Questo quadro è più comune nelle neoplasie squamose del polmone e testa-collo, i carcinomi ovarici, renali, vescicali e mammari. Questa sindrome è legata alla produzione ectopica di una proteina PTH-relata (PTH-RP) capace di legarsi al recettore del paratormone con conseguente mobilizzazione del calcio da parte degli osteoclasti attivati. Più frequentemente, nelle malattie linfoproliferative (linfomi) o in quelle granulomatose (sarcoidosi), la genesi dell'ipercalcemia è invece correlata all'aumentata produzione di vit. D (1,25-diidrossicolecalciferolo), dovuta all'attività ectopica dell'enzima 1-alfa-idrossilasi. Inoltre, in alcuni rari casi un ruolo patogenetico può essere ricondotto ad un incremento del PTH in presenza di carcinoma delle paratiroidi o su base ectopica (figura 1).

Clinica

I sintomi dell'ipercalcemia si correlano con la gravità e la rapidità della risalita del calcio. Generalmente lievi aumenti del

Figura 1. ***Rapido algoritmo diagnostico dell'ipercalcemia.***



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.81.206 Fri, 26 Apr 2024, 13:31:45

calcio non causano sintomatologia, mentre nel paziente con incrementi più consistenti i sintomi possono coinvolgere il sistema neurologico, gastroenterico e renale. Le manifestazioni neurologiche vanno da una lieve sonnolenza a progressiva astenia, depressione, letargia, stupore e coma. I sintomi gastrointestinali possono comprendere stipsi, nausea, vomito, anoressia ed ulcera peptica. Il diabete insipido nefrogenico indotto dall'ipercalcemia è causa spesso di poliuria che, attraverso la deplezione del liquido extracellulare e la riduzione del filtrato glomerulare, può portare ad un ulteriore aumento della calcemia. Anche a livello cardiovascolare si registrano alterazioni, soprattutto elettrocardiografiche, consistenti in un accorciamento dell'intervallo QT, blocchi, aritmie ventricolari e asistolia. L'ipercalcemia non preclude la possibilità di un trattamento efficace della malattia di base ma quando quest'ultima diventa incontrollabile l'ipercalcemia assume una connotazione prognostica negativa. Per questo è necessario che il clinico interpreti correttamente i valori della calcemia. È noto che la calcemia è la somma della quota legata all'albumina più il calcio ionizzato che ne rappresenta la forma attiva. Nei pazienti malnutriti o con condizioni morbose che favoriscono la perdita di albumina, come la sindrome nefrosica o una enteropatia proteino-disperdente, la calcemia totale può essere normale pur in presenza di un aumento del calcio ionizzato (ipercalcemia mascherata). Al contrario un incremento dell'albumina che si realizza per esempio nel paziente con grave disidratazione può tradursi in una ipercalcemia pur essendo il calcio ionizzato normale (ipercalcemia factitia). Formula per correggere il valore della calcemia in base all'albumina: calcio (mg/dl)+ 0,8 x (4,0-albuminemia).

Trattamento

Il grado della ipercalcemia, unitamente alla velocità di risalita del calcio serico, spesso determinano la comparsa dei sintomi e l'urgenza del trattamento che si avvale di 4 presidi: il controllo della malattia di base, la reidratazione, l'incremento della escrezione renale del calcio, l'inibizione del riassorbimento dell'osso.

Idratazione

L'infusione di soluzione fisiologica ha lo scopo di correggere la perdita di liquidi avvenuta per via renale e con il vomito causati dall'ipercalcemia. Costituisce la prima misura terapeutica che risulta però di scarsa efficacia in quanto il decremento medio dei livelli di calcio è solamente di 1 mg/dl. La quantità di liquidi da infondere deve tenere conto anche dell'età del paziente e delle comorbilità, con particolare attenzione a patologie cardiache e renali. Un regime ragionevole in assenza di edema, prevede la somministrazione di 200-300 ml/ora di SF sino al raggiungimento di una diuresi pari a 100-150 ml/ora, prestando cautela ai segni di eventuale sovraccarico (dispnea, edema). L'infusione di dosi generose di furosemide praticata in passato oggi non è più consigliata in quanto può creare squilibri elettrolitici (ipopotassemia, ipomagnesemia) e perdita eccessiva di liquidi, anche perché disponiamo ora di farmaci che agiscono inibendo il riassorbimento osseo come i difosfonati, che devono essere somministrati precocemente durante l'infusione di fisiologica.

Difosfonati

I difosfonati sono analoghi del pirofosfato inorganico e, legandosi all'idrossiapatite dell'osso, bloccano il rilascio del calcio attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica. Nell'ipercalcemia maligna i difosfonati che si usano in clinica sono l'acido zoledronico e il pamidronato. L'acido zoledronico (AZ) è considerato da molti l'agente di scelta perché più potente ed efficace del pamidronato (PM). L'apparente convenienza della breve durata di infusione (15' verso le 2 ore del PM) può non essere così importante in quanto molti malati con ipercalcemia richiedono l'ospedalizzazione. In una pool analisi di 2 separati studi di fase III includente 275 pazienti con ipercalcemia maligna, una singola dose di AZ (4 o 8 mg) ha normalizzato il calcio in circa il 90% dei malati contro il 70% dei pazienti trattati con 90 mg di PM. Sebbene eventi renali siano stati segnalati più frequentemente con AZ, nessuna differenza è emersa rispetto alla tossicità di grado 3-4. La dose dell'AZ raccomandata è di 4 mg/ev in 15-30' mentre per il PM varia tra 60 mg e 90 mg/ev in 2-4 ore. I difosfonati sono farmaci ben tollerati e, oltre alla citata nefrotossicità, possono causare un transitorio rialzo termico nel 15-20% dei casi. Il limite di questi farmaci è rappresentato dalla lunga latenza d'azione in quanto l'effetto ipocalcemizzante si comincia ad osservare solo dopo 2-3 giorni, il calcio poi si normalizza in 4°-10° giornata e l'effetto dura circa un mese. Essendo un trattamento limitato nel tempo, il rischio di osteonecrosi della mandibola è praticamente inesistente.

Altri inibitori dell'attività osteoclastica

Altri farmaci in grado di inibire il riassorbimento dell'osso sono la calcitonina, il denosumab, la plicamicina e il gallio citrato. La calcitonina ha il vantaggio della rapidità d'azione, con un nadir sul calcio sierico intorno alle 12-24 ore, ma con risultato modesto e transitorio per cui non è raccomandabile come trattamento esclusivo della ipercalcemia grave. Comunque può costituire un utile rimedio in aggiunta ai difosfonati per fronteggiare casi particolarmente gravi di ipercalcemia. La plicamicina e il gallio nitrato, per la loro elevata tossicità, sono da considerarsi farmaci ormai desueti. Il denosumab può rappresentare una risorsa nei casi refrattari ai difosfonati specialmente nei pazienti con nefropatie.

Sintesi e raccomandazioni

- *Ipercalcemia lieve/asintomatica* (calcio <12mg/dl). In questa situazione non occorre alcun trattamento ma è necessario evitare quelle condizioni che possono aggravare l'ipercalcemia [diuretici tiazidici, litio, perdita di liquidi, inattività/prolungato riposo a letto, dieta ricca di calcio (>1000 mg/die)].
- *Ipercalcemia cronica moderata* (calcio >12mg/dl, <14mg/dl) asintomatica o con lievi sintomi. Anche in questo caso può non essere necessario trattare salvo nelle situazioni di ipercalcemia acuta che possono causare sintomi gastroenterici e turbe del sensorio e che richie-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.81.206 Fri, 26 Apr 2024, 13:31:45

dono misure terapeutiche come nell'ipercalcemia grave.

- *Ipercalcemia grave* (calcio >14mg/dl) o sintomatica. Infondere soluzione salina ad una dose iniziale di 200-300 mL/ora aggiustando la dose allo scopo di mantenere una diuresi di 100-150 mL/ora. Utilizzare un diuretico d'ansa solo negli individui con insufficienza renale o cardiaca per evitare il sovraccarico. Impiegare subito un bifosfonato (acido zoledronico) e, nei casi particolarmente gravi in cui si desidera un risultato precoce, aggiungere la calcitonina 4UI/Kg/sc nelle prime 48 ore.
- *Ipercalcemia grave refrattaria.* Il denosumab può essere una opzione nell'ipercalcemia refrattaria all'AZ o nei casi di controindicazioni ai difosfonati (grave insufficienza renale).
- *Ipercalcemia dovuta ad alcuni linfomi.* Ricorrere in questi casi alla terapia steroidea.
- *Ipercalcemia grave e refrattaria in pazienti nefropatici.* Considerare trattamento dialitico.

Ipocalcemia

Patogenesi

In un contesto strettamente oncologico l'ipocalcemia si verifica più spesso in conseguenza dell'impiego di dosi elevate di farmaci ipocalcemizzanti (AZ, denosumab) specialmente in presenza di deficit di vit. D e di ipoparatiroidismo. L'ipocalcemia è frequente in pazienti con ipomagnesemia correlata alla nefropatia da cisplatino. Alcune segnalazioni di ipocalcemia derivano da pazienti trattati con 5-FU e leucovorin, probabilmente in rapporto alla ridotta produzione di vit. D. Occasionali pazienti con diffuse metastasi osteoblastiche di carcinoma della prostata e della mammella manifestano un quadro di ipocalcemia. Un utile marker della presenza del carcinoma midollare della tiroide, in forma isolata o nell'ambito di disordini familiari (MEN2), è rappresentato dalla calcitonina circolante. La calcitonina è un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule C tiroidee che agisce inibendo il rilascio del calcio dalle ossa favorendone la sua escrezione renale insieme al sodio e al fosforo. Una varietà di neoplasie quali il microcitoma polmonare, il carcinoma della mammella, e neoplasie gastroenteriche possono secernere la calcitonina. La presenza di calcitonina spesso non causa ipocalcemia in quanto la sua azione viene controbilanciata dall'effetto delle prostaglandine prodotte dal tumore.

Clinica

Sintomi caratteristici della sindrome ipocalcemica sono: stanchezza, facile irritabilità, contrazioni muscolari sino al quadro conclamato della tetania ipocalcemica. La tetania latente si verifica generalmente con concentrazioni plasmatiche di Ca meno gravemente ridotte: da 7 a 8 mg/dl (da 1,75 a 2,20 mmol/l). I segni di Chvostek e di Trousseau sono facilmente evocabili al letto del paziente per rendere manifesta una tetania latente. Il segno di Chvostek è una contrazione involontaria dei muscoli facciali, provocata dalla percussione leggera ripetuta sul nervo facciale appena anteriormente al meato acustico esterno. Il segno di Trousseau consiste nello scatenamento di uno spasmo carpopedalico ottenuto riducendo l'apporto ematico alla mano con un laccio emostatico o con il manicotto di uno sfigmomanometro gonfiato a una pressione superiore di 20 mm Hg alla PA, applicato all'avambraccio per 3 minuti. Il segno di Trousseau si osserva anche nell'alcalosi, nell'ipomagnesiemia, nell'ipokaliemia e nell'iperkaliemia. La tetania latente può divenire conclamata con l'ulteriore riduzione del Ca ionizzato in seguito a iperventilazione o a somministrazione di NaHCO3 o di diuretici che determinano deplezione di Ca, come la furosemide. Tutte le manifestazioni della tetania ipocalcemica possono essere mascherate da un'ipokaliemia concomitante. L'ECG nell'ipocalcemia mostra un prolungamento degli intervalli QTc e ST o alterazioni della ripolarizzazione.

Trattamento

La tetania ipocalcemica acuta grave viene trattata inizialmente con l'infusione EV di sali di Ca. Il calcio gluconato può essere somministrato EV sotto forma di 10 ml di soluzione al 10% in 10 minuti. Nelle successive 12-24 ore possono essere necessarie infusioni ripetute o in alternativa l'aggiunta di un'infusione continua, costituita da 1 l di soluzione glucosata al 5% con 20-30 ml di calcio gluconato al 10%. Quando la tetania è dovuta all'ipomagnesiemia, essa può rispondere transitoriamente alla somministrazione di Ca o K, ma viene corretta definitivamente soltanto dalla reintegrazione del Mg. Nell'ipocalcemia cronica i supplementi orali di Ca e occasionalmente di vitamina D sono di solito sufficienti. Il Ca può essere somministrato come calcio gluconato (90 mg di calcio elementare per 1 g) oppure come carbonato di calcio (400 mg di calcio elementare per 1 g) in modo da fornire 1-2 g di calcio elementare al giorno.

Bibliografia essenziale

- *Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci 2015; 7: 483-93.*
- *Clines GA. Mechanism and treatment of hypercalcemia of malignancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18: 339-46.*
- *Hannaa FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. BMJ 2013; 346: f 2213.*