



**FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology**

8-11 gennaio 2020 - Roma



# ***Un Calcio Pericoloso***

Specializzando T. Piticchio  
Università degli Studi di Catania  
Ospedale ARNAS “Garibaldi” – Catania

Tutor F. Ferraù – Università degli Studi di Messina



# Donna di 82 anni...



- Cardiopatía Ipertensiva
- Cardiopatía Ischemica
- Pacemaker bicamerale
- Insufficienza renale cronica al 4° stadio (GFR≈20 mL/min EPI-CKD), in terapia conservativa
- Segue dieta povera di fosfati
- In terapia con: Nifedipina 30 mg 1 cpr x 2, Clonidina TTS1 2,5 mg, Ramipril 10 mg 1 cpr/die, Cardioaspirina 100 mg, Colecalciferolo 25000 UI 1 fl ogni 2 settimane

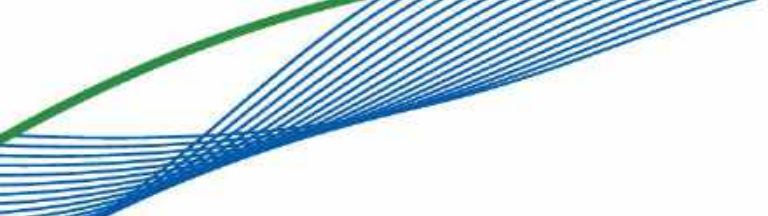
## Si reca a Settembre 2019 in P.S. per nausea e vomito persistenti ed intensa astenia...

- **E.O.:** Paziente vigile ed orientata nel tempo e nello spazio, importante stato di disidratazione generale, addome trattabile alla palpazione superficiale e profonda con dolenzia in sede epigastrica, per il resto ndr. P.A. 165/85 mmHg F.C. 70 bpm F.R. 18 apm SpO2 95% T: 36.5 °C
- **Es. laboratorio:** Creatininemia 2,6 mg/dl (0.6-1.3) – GFR ≈ 16,5 mL/min (EPI-CKD); Azotemia 77 mg/dl (10-50); **Calcemia corretta 15,6 mg/dl (8.4-10.2)**; Fosforemia 2,8 mg/dl (2.3-4.7), Mg 2,1 mg/dl (1.6-2.6), Na 145 mmol/L (134-145), K 5.0 mmol/L (3.5-5.2)
- **EGA arterioso:** pH 7.46, pCO2 43 mmHg, HCO3 30 mmol/L
- **ECG:** Ritmo elettroindotto, blocco completo di branca sinistra.



***Come trattare l'ipercalcemia severa tenendo conto delle comorbidità della paziente:***

- *a. Calcitonina*
  - *b. Idratazione e bifosfonati*
  - *c. Dialisi*
  - *d. Idratazione e furosemide*
- 
- 




Medication	Dose	Drug class	Time of onset	Comments/concerns
Hydration with normal saline	500–1,000 mL in first hour, then 150–250 mL/h until euvolemic	N/A	Rapid	Administer with care in patients with history of congestive heart failure
Zoledronic acid	4 mg IV over 15–30 min	Bisphosphonate	48–72 h	Use with caution in renal impairment; no dosage adjustment recommended for hypercalcemia
Pamidronate	60–90 mg IV over 2–6 h	Bisphosphonate	48–72 h	Use with caution in renal impairment; increase duration of administration in renal insufficiency
Calcitonin	4–8 IU/kg SC or IV every 8–12 h	N/A	30–60 min	Should not be given longer than 72 h; can cause flushing and tachyphylaxis
Denosumab	120 mg SC on days 1, 8, 15, and 29, then every 4 weeks thereafter	RANKL inhibitor	72–96 h	Should be given in setting of refractory hypercalcemia at least seven days after bisphosphonate
Furosemide	20–40 mg IV every 24 h	Loop diuretic	15–30 min	Should be avoided until euvolemic, unless in the setting of heart and renal failure
Prednisone/ Hydrocortisone	Prednisone 60 mg PO daily; hydrocortisone 100 mg IV q6h	Glucocorticoids	1–2 h	Chronic use should be avoided due to side effects and immunosuppression




# Dopo trattamento con adeguata idratazione e furosemide... Calcemia corretta 12.2 mg/dl

## Contestualmente...

- TSH: 3.41 mcU/ml (0.3-4.5); FT3 1.7 pg/ml (1.7-3.7); FT4 1.02 ng/dl (0.7-1.5); **PTH 1300.14 pg/ml (12-65)**; Vit.D 31 ng/ml (20-100); creatininemia 2,05 mg/dl (0.6-1.3) – GFR  $\approx$  22 mL/min (EPI-CDK); Fosfatasi alcalina 170 UI/L (56-146), Azotemia 60 mg/dl (10-50); Fosforemia 4,5 mg/dl (2.3-4.7), Na 136 mmol/L (134-145), K 3.9 mmol/L (3.5-5.2)
  - Miglioramento delle condizioni generali della paziente.... vengono firmate dimissioni volontarie contro il parere dei sanitari!
  - Viene comunque raccomandata idratazione e consigliato di integrare terapia domiciliare con Furosemide 25 mg 1 cpr/die
- 



## ***In considerazione del quadro clinico e biochimico:***

- *a. Ci orientiamo per un'ipercalcemia maligna da rilascio di PTHrp*
  - *b. Le indagini di laboratorio, l'età e le comorbidità depongono per un'ipercalcemia iatrogena nel contesto di una IRC*
  - *c. Trovano indicazione TC collo-torace e scintigrafia ossea in considerazione dei valori di PTH, calcemia e della condizione di IRC*
  - *d. E' opportuno procedere con esami diagnostici per iperparatiroidismo*
- 



## Cause di ipercalcemia e livelli di PTH

PTH elevato	PTH normale o ridotto
<p>Iperparatiroidismo primitivo (sporadico o familiare) (<i>cf. cap 8</i>)</p> <p>Ipercalcemia ipocalciurica familiare benigna</p> <p>Iperparatiroidismo terziario (IRC) (<i>cf. cap 9</i>)</p> <p>Litio</p> <p>Secrezione ectopica paraneoplastica di PTH (rarisima)</p>	<p>Tumori maligni:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• metastasi osteolitiche</li><li>• paraneoplastica (PTH-rP)</li></ul> <p>Vitamina D-dipendenti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• intossicazione da vitamina D</li><li>• produzione ectopica di vitamina D (granulomi, linfomi, ecc.)</li></ul> <p>Endocrinopatie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ipertiroidismo</li><li>• insufficienza surrenalica</li></ul> <p>Aumentato <i>turn-over</i> osseo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• malattia di Paget (<i>cf. cap 14a</i>)</li><li>• immobilizzazione</li></ul> <p><i>Milk-alkali syndrome</i></p> <p>Farmaci</p>

# 1° Visita in ambulatorio di Endocrinologia

- **Eco:** “[...] Posteriormente ai due lobi tiroidei si segnalano due aree ipoecogene di mm 20x18x20 a destra e di mm 9x8x10 a sinistra riferibili a tessuto paratiroideo. [...]”
- **Scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi:** “Nella registrazione precoce con SestaMibi si rileva un’area di focale incremento della captazione del tracciante a livello dei due terzi inferiori del lobo destro tiroideo. [...] Lo studio scintigrafico, in considerazione del quadro biumorale, depone per iperplasia/adenoma di ghiandola paratiroide proiettivamente localizzata al terzo inferiore del lobo destro tiroideo.”
- **Es. laboratorio:** PTH 914.14 pg/ml (12-65); Calcemia corretta 12.6 mg/dl (8.4-10.2);
- **Si prescrive:**
  - Idratazione (almeno 2 litri di acqua al dì),
  - Cinacalcet 30 mg, 1 cpr dopo pranzo per 10 giorni, successivamente 1 cpr dopo pranzo e 1 dopo cena.
- **Si richiede:** Valutazione chirurgica/anestesiologica



## 2° Visita (dopo 15 gg di Cinacalcet 60 mg/die)

- Calcemia corretta 13.2 mg/dl (8.4-10.2);
- Riferita buona tolleranza al farmaco
- Consulenza anestesiologicala con giudizio di inoperabilità  
-Si prescrive: Cinacalcet 60 mg 1 cpr dopo pranzo e 1 dopo cena.

## 3° Visita (dopo 15 gg di Cinacalcet 120 mg/die)

- PTH 875.37 pg/ml (12-65); Calcemia corretta 13.9 mg/dl (8.4-10.2);  
TSH: 3.71 mcU/ml (0.3-4.5); Vit.D 30,7 ng/ml (20-100); creatininemia  
2,37 mg/dl (0.6-1.3); CTX 3,71 mcg/L (0,142-1,351).





***Quali fattori possono aver inciso sul peggioramento dell'ipercalcemia?***

*a. Dose insufficiente di cinacalcet*

*b. Dose insufficiente di furosemide*

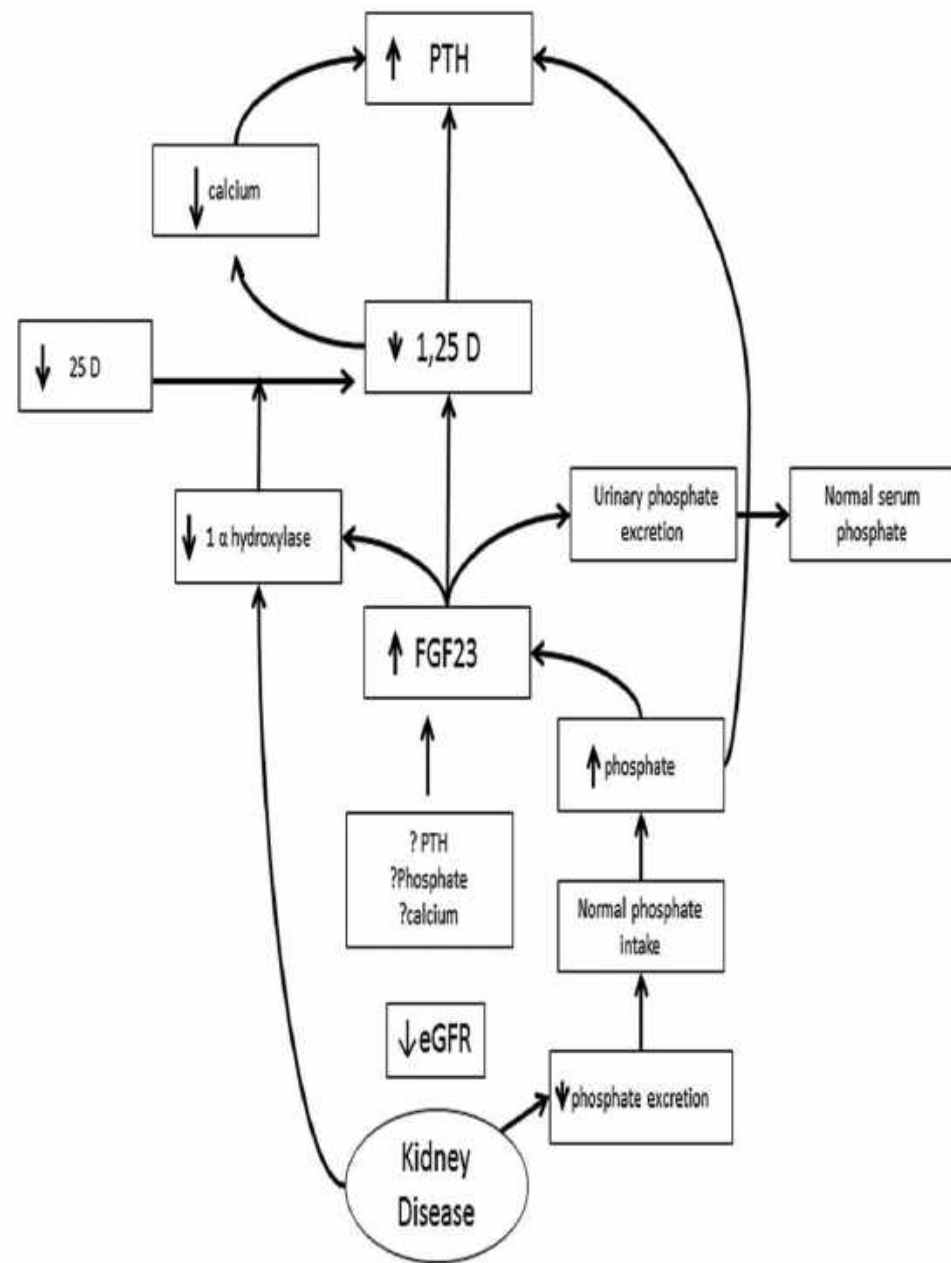
*c. Ridotta mobilità e non adeguata idratazione*

*d. Ipovitaminosi D*



**Donna di 82 anni con cardiopatia e IRC 4° stadio con calcemia corretta 13.9 mg/dl**

- *Bifosfonati controindicati per IRC al 4° stadio*
- *Chirurgia non praticabile per elevato rischio anestesiologicalo (...e resistenze da parte dei familiari)*
- *Refrattaria a terapia con Cinacalcet 120 mg/die*





## ***Quale trattamento?***

*a. Termoablazione delle lesioni paratiroidee*

*b. Denosumab*

*c. Dialisi*

*d. Calcitonina, corticosteroidi e aumento dosaggio cinacalcet*



# ***Dopo somministrazione di Denosumab 60 mg 1 fl s.c.***

**+ Colecalciferolo 25000 UI a settimana – Calcitriolo 0.50 mcg/die**

- **5° giorno:** Creatininemia 1,9 mg/dl (0.6-1.3); Azotemia 59 mg/dl (10-50); **Calcemia corretta 11,4 mg/dl (8.4-10.2)**; Fosforemia 4,0 mg/dl (2.3-4.7), Mg 1,7 mg/dl (1.6-2.6), Na 139 mmol/L (134-145), K 4.3 mmol/L (3.5-5.2)
- **10° giorno:** **Calcemia corretta 9,9 mg/dl (8.4-10.2)**
- **15° giorno:** **Calcemia corretta 9,7 mg/dl (8.4-10.2)**

**Richiesta nuova valutazione chirurgica/anestesiologica**