



DISORDINI ELETTROLITICI:

Raccomandazioni per l'iter diagnostico-
terapeutico nel paziente oncologico

Aggiornamento settembre 2018



Coordinatore Rossana Berardi

Estensori Grazia Armento

Sandro Barni

Miriam Caramanti

Francesca Morgese

Alessandro Peri

Daniele Santini

Indice

INTRODUZIONE.....	5
1 IL POTASSIO.....	5
1.1 IPOKALIEMIA	5
1.2 CAUSE.....	5
1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	7
1.4 DIAGNOSI	7
1.5 TRATTAMENTO	9
1.6 IPERKALIEMIA.....	10
1.7 CAUSE.....	10
1.8 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	11
1.9 TRATTAMENTO	12
1.10 Bibliografia.....	14
2 IL MAGNESIO.....	16
2.1 IPOMAGNESEMIA.....	16
2.2 CAUSE.....	16
2.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	18
2.4 DIAGNOSI	18
2.5 TRATTAMENTO	20
2.6 Bibliografia.....	22
3 IL SODIO.....	25
3.1 IPERNATREMIA.....	25
3.2 CAUSE.....	26
3.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	28
3.4 TRATTAMENTO	29
3.5 IPONATREMIA	30
3.6 CAUSE.....	30
3.7 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	35
3.8 DIAGNOSI	36
3.9 TRATTAMENTO	37
3.10 Bibliografia.....	40

4 IL CALCIO.....	44
4.1 IPERCALCEMIA.....	44
4.2 CAUSE.....	44
4.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	47
4.4 DIAGNOSI.....	47
4.5 TRATTAMENTO.....	49
4.6 IPOCALCEMIA.....	51
4.7 CAUSE.....	51
4.8 DIAGNOSI E MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	53
4.9 TRATTAMENTO.....	57
4.10 Bibliografia.....	59

INTRODUZIONE

I disturbi elettrolitici sono di frequente riscontro nei pazienti affetti da neoplasia e possono contribuire a peggiorarne la prognosi. Le anomalie degli elettroliti sierici possono essere correlate alla presenza di patologie e trattamenti concomitanti, alla terapia antineoplastica o alla malattia stessa. Inoltre le alterazioni elettrolitiche causano spesso importante morbilità e rendono difficile l'esecuzione dei trattamenti antineoplastici. L'identificazione precoce e il trattamento tempestivo volto alla correzione di questi disturbi, seguiti da un attento monitoraggio, potrebbero migliorare la prognosi dei pazienti affetti da neoplasia.

1 IL POTASSIO

Il potassio è il secondo catione più abbondante nell'organismo umano. Circa il 98% del potassio corporeo si trova nello spazio intracellulare. La concentrazione plasmatica di potassio è compresa tra 3.5–5.0 mEq/L.

I livelli plasmatici di potassio non correlano con i livelli intracellulari e con il potassio totale corporeo pertanto la presenza di ipokaliemia non implica un impoverimento delle riserve di potassio dell'organismo.

In condizioni fisiologiche l'80% del potassio è escreto attraverso il rene e viene riassorbito per il 90% a livello del tubulo renale.^(1,2)

1.1 IPOKALIEMIA

L'ipokaliemia viene definita come una concentrazione di potassio al di sotto di 3.5 mEq/L e viene considerata severa se i livelli scendono sotto i 2.5 mEq/L o se il paziente è sintomatico.

I pazienti con ipokaliemia lieve (3–3.4 mEq/L) possono essere asintomatici.

Ogni riduzione di 1 mEq/l della potassiemia corrisponde ad un deficit totale dell'organismo compreso tra 100-200 mEq/l fino ad una concentrazione di 2 mEq/l; per concentrazioni inferiori la correlazione non è più lineare.

1.2 CAUSE

GASTROINTESTINALI E PERDITE NON RENALI
<ul style="list-style-type: none">• Scarso apporto alimentare• Perdite (diarrea, vomito, fistole, abuso di lassativi, adenoma villosa)• Sudorazione profusa• Ustioni estese• Necrolisi epidermica tossica
ECESSO DI MINERALCORTICOIDI
ECESSO DI GLUCORTICOIDI
RENALI
<ul style="list-style-type: none">• Alcalosi metabolica• Chetoacidosi diabetica• Uso di diuretici• Diuresi osmotica• Malattie tubulari renali (acidosi tubulare, sindrome di Liddle)
RIDISTRIBUZIONE DEL POTASSIO ALL'INTERNO DELLA CELLULA
<ul style="list-style-type: none">• Farmaci (catecolamine, decongestionanti nasali, insulina, beta2 agonisti, teofillina, bicarbonato, verapamil)• Alcalosi metabolica o respiratoria• Ipotermia accidentale o indotta• Intossicazione da bario

L'ipokaliemia è il secondo più frequente disordine elettrolitico nei pazienti oncologici e nella maggior parte dei casi ha un'eziologia multifattoriale che include sia farmaci che provocano un danno tubulare sia perdite renali e gastrointestinali. ⁽³⁾

Spesso l'ipokaliemia è concomitante ad altri disordini elettrolitici come l'ipomagnesemia e l'iponatremia che ne condividono l'eziologia.

In pazienti con ipercalcemia può svilupparsi ipokaliemia per l'effetto kaliuretico degli elevati livelli di calcio così come per l'eccessivo utilizzo di diuretici.

CAUSE DI IPOKALIEMIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

- **RIDOTTA ASSUNZIONE DI POTASSIO**
 - malnutrizione, anoressia
- **eccessiva perdita gastrointestinale**
 - vomito (causato dalla chemioterapia)
 - diarrea (causata dalla chemioterapia, dal tumore, dall'intervento chirurgico)
- **PERDITE RENALI**
 - diuretici
 - ipercalcemia
 - ipomagnesemia
 - diuresi post-obstruttiva
 - farmaci (amfotericina B, cisplatino, ifosfamide, glucocorticoidi, anticorpi monoclonali anti-EGFR, mTor-inibitori, eribulina, abiraterone)
- **ECCESSO DI MINERALCORTICOIDI**
 - iperaldosteronismo primario (adenoma o carcinoma surrenalico)
 - tumori secernenti renina
 - sindrome da secrezione ectopica di ACTH
- **PSEUDOIPOKALIEMIA**
- **UTILIZZO DI FATTORI DI CRESCITA E VITAMINA B12**

La necrosi tubulare indotta dal cisplatino è associata all'insorgenza di ipokaliemia dovuta ad un incremento delle perdite renali di potassio; inoltre anche l'aumentata eliminazione renale di magnesio, causata dal cisplatino, può portare ad un aumento dell'eliminazione renale di potassio con conseguente ipokaliemia e viceversa. ⁽⁴⁾

Una metanalisi di 25 studi clinici randomizzati ha evidenziato come il trattamento con anticorpi monoclonali anti-EGFR sia associato ad una più alta incidenza di ipokaliemia principalmente attribuibile all'ipomagnesemia causata da questi farmaci. ⁽⁵⁾

In particolare l'incidenza dell'ipomagnesemia e dell'ipokaliemia sembrerebbe essere maggiore con l'utilizzo del Panitumumab rispetto al Cetuximab ^(5, 6), verosimilmente per l'emivita più lunga e la maggiore affinità del Panitumumab all'EGFR umano.

L'ipokaliemia può essere causata anche dall'utilizzo degli inibitori di mTOR ^(7,8), dall'Eribulina mesilato ⁽⁹⁾ e dell'Abiraterone. ^(10,11)

L'abiraterone provocherebbe una riduzione dei livelli di potassio attraverso l'aumento dell'ACTH e dei mineralcorticoidi dovuta all'inibizione della sintesi di cortisolo. ⁽¹⁰⁾

La pseudoipokaliemia può verificarsi in pazienti con marcata leucocitosi a causa di un'inadeguata conservazione del prelievo a temperatura ambiente per periodi prolungati.

1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

I segni e i sintomi dell'ipokaliemia comprendono:

- Nausea
- Vomito
- Debolezza
- Aritmie
- Alterazioni elettrocardiografiche
- Costipazione
- Paralisi
- Difficoltà respiratoria
- Rabdomiolisi.

Le conseguenze più severe dell'ipokaliemia comprendono le alterazioni elettrocardiografiche (sottoslivellamento del tratto S-T, appiattimento, scomparsa o inversione dell'onda T, comparsa di onde U prominenti), aritmie e morte improvvisa, soprattutto nei pazienti cardiopatici. ^(12,13)

1.4 DIAGNOSI

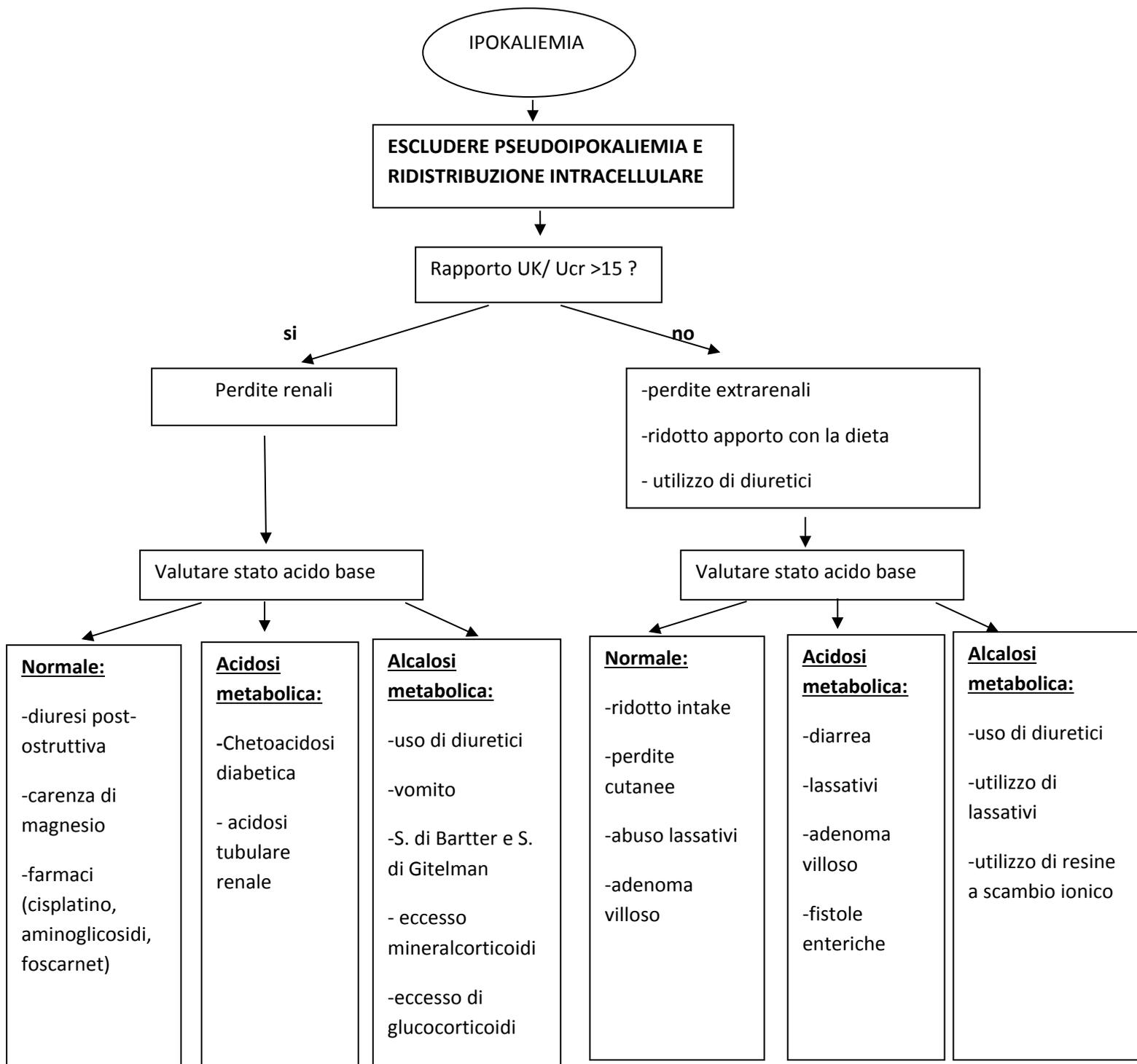
Per confermare la diagnosi di ipokaliemia il prelievo e la valutazione del potassio devono essere ripetuti. ⁽¹⁴⁾

È importante raccogliere la storia clinica del paziente ed escludere la presenza di pseudoipokaliemia valutando le terapie mediche in atto e la presenza di eventuali condizioni che possano provocare la redistribuzione intracellulare del potassio.

Devono essere valutati altri valori laboratoristici quali la glicemia, la creatinemia, i livelli di magnesio, gli elettroliti nelle urine e l'equilibrio acido-base. ⁽¹⁴⁾

Successivamente andrebbe valutata l'escrezione renale del potassio così da stabilire se l'ipokaliemia sia attribuibile a cause renali o extrarenali. ^(15,16,17,18,19)

A tal fine può essere utilizzata la misurazione della concentrazione urinaria di potassio (UK): in assenza di severa poliuria una concentrazione urinaria di potassio < 20 mmol/l indica una conservazione del potassio renale. La concentrazione urinaria di potassio può essere valutata anche nelle urine delle 24 ore: valori > 20 mmol/l suggeriscono la presenza di perdite renali di potassio. Tuttavia questa metodica necessita di tempo e di una certa compliance da parte del paziente. Le stesse informazioni possono essere ottenute confrontando la concentrazione urinaria di potassio con la concentrazione urinaria della creatinina (Ucr). Valori > 15 suggeriscono la presenza di cause renali di ipokaliemia, mentre un rapporto < 15 orienta verso cause extrarenali. In quest'ultimo caso la valutazione dello stato acido-base può aiutare a differenziare le diverse condizioni patologiche.



Il rischio di alterazioni elettrocardiografiche (ridotta ampiezza onda T, sottoslivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T, prolungamento del tratto PR e comparsa onde delle U) e l'insorgenza di aritmie (bradicardia sinusale, tachicardia e fibrillazione ventricolare, torsione di punta) sembrerebbe aumentare al diminuire dei livelli di potassio; tuttavia alcuni pazienti con ipokaliemia severa non manifestano alterazioni all'ECG. ⁽¹⁴⁾

1.5 TRATTAMENTO

Considerata la mancata disponibilità di studi clinici analitici nei pazienti oncologici a supporto dei dati presenti in letteratura, le seguenti raccomandazioni relative al trattamento sono da considerarsi basate sull'opinione dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle stesse. (LIVELLO DI EVIDENZA 4) e/o su disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi (livello di evidenza 3), pertanto con GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE D.

1. Identificare la causa e arrestare le perdite di potassio
2. Correggere il deficit di potassio e di magnesio

La correzione dell'ipokaliemia dovrebbe avvenire quando possibile per via orale.

La somministrazione di potassio per via endovenosa dovrebbe essere riservata al trattamento dell'ipokaliemia severa o sintomatica e nei casi in cui non possa essere utilizzato il tratto gastrointestinale.

Le formulazioni di sali potassio orale comprendono il cloruro, il bicarbonato, il citrato e il fosfato. ^(1,20,21,22,23,24,25)

Il cloruro di potassio è la supplementazione più utilizzata sia per via orale che endovenosa.

Una dose di 40–100 mEq/ die di potassio per os è di solito sufficiente a correggere l'ipokaliemia. La dose totale andrebbe divisa in 2-4 somministrazioni per evitare gli effetti intestinali/gastrointestinali.

Nei pazienti sottoposti a terapia diuretica cronica viene raccomandato l'utilizzo di 20 mEq/die di potassio a scopo profilattico.

Nei pazienti critici con ipokaliemia lieve-moderata (2.5–3.4 mEq/l) viene raccomandata una dose iniziale di 20-40 mEq e.v.

I pazienti con ipokaliemia sintomatica o severa (< 2,5 mEq/l) necessitano di un trattamento più aggressivo con dosi fino a 40-80 mEq di potassio e.v. ^(10,12,14,15)

Correzione ipokaliemia

Livelli plasmatici di potassio	Dose empirica di potassio e.v.
3-3,4 mEq/l	20-40 mEq
< 3 mEq	40-80 mEq

Il potassio non dovrebbe mai essere somministrato in infusione rapida per evitare conseguenze rischiose per la vita. Nel caso sia necessaria un'infusione >10 mEq/h dovrebbe essere eseguito un monitoraggio elettrocardiografico per individuare eventuali segni di iperkaliemia; inoltre durante il trattamento i livelli plasmatici di potassio andrebbero frequentemente monitorizzati (ogni 1-6 ore). ^(20,24,25, 26,27,28,29,30)

Viene raccomandato inoltre l'utilizzo di un catetere venoso centrale per evitare ustioni o flebiti causate dall'infusione.

In alternativa alla somministrazione di potassio possono essere utilizzati diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, amiloride), utili soprattutto in pazienti che utilizzano farmaci che provocano ipokaliemia.

Nei pazienti con alterata funzionalità renale la dose iniziale andrebbe ridotta al 50% della dose raccomandata. ^(20,22,24,25)

Al fine di normalizzare le concentrazioni di potassio, se necessario, le somministrazioni possono essere ripetute; tuttavia dopo una dose totale di 60-80 mEq è necessario controllare i livelli plasmatici di potassio prima di somministrare una dose successiva.

In caso di ipomagneemia concomitante, questa deve essere corretta per facilitare la correzione dell'ipokaliemia. ^(31,32)

Pazienti con anamnesi positiva per scompenso cardiaco congestizio e infarto miocardico dovrebbero mantenere livelli di potassio di almeno 4 mEq/l. ⁽²⁶⁾

1.6 IPERKALIEMIA

L'iperkaliemia (concentrazioni plasmatiche di potassio >5,0 mEq/L) può diventare una condizione pericolosa per la vita quando le concentrazioni sieriche di potassio superano i 6,5 mEq/L.

1.7 CAUSE

L'iperkaliemia può essere dovuta alla ridistribuzione del potassio a livello extracellulare, all'aumentata ingestione o ad un'alterata eliminazione renale del potassio. È un artefatto, pertanto, quando il riscontro di iperkaliemia non corrisponde al quadro clinico il prelievo andrebbe ripetuto per confermare la diagnosi. Alcuni farmaci, come i diuretici risparmiatori di potassio, gli ACE-inibitori, l'eparina e i FANS possono alterare l'escrezione di potassio causando iperkaliemia.

Nei pazienti oncologici l'iperkaliemia è spesso attribuibile all'insufficienza renale acuta, alla rhabdmiolisi o alla sindrome da lisi tumorale ⁽³⁾, ma altrettanto importante è il ruolo ricoperto dalla pseudoiperkaliemia. ⁽³³⁾

La presenza di pseudoiperkaliemia, dovuta alla fuoriuscita del potassio dalle piastrine e dai leucociti dopo un prelievo ematico o la formazione di un coagulo, dovrebbe essere valutata in pazienti con leucocitosi e trombocitosi marcate, nei quali al riscontro di elevati valori di potassio non corrispondono una sintomatologia caratteristica e ad alterazioni elettrocardiografiche specifiche.

In questi pazienti è raccomandabile eseguire la valutazione dei livelli di potassio mediante un prelievo di plasma.

Pseudoiperkaliemia <ul style="list-style-type: none">• tecnica scorretta del prelievo• emolisi in vitro• errore di laboratorio• leucocitosi• trombocitosi
Aumentato introito
Aumentato rilascio di potassio dalle cellule <ul style="list-style-type: none">• catabolismo tissutale massivo (emolisi, trauma diffuso, rhabdmiolisi, trattamenti chemioterapici)• farmaci (beta-bloccanti, arginina, digitale)• acidosi metabolica• deficit insulina e iperglicemia• esercizio muscolare severo• paralisi periodica (variante iperkaliemica)• interventi cardiocirurgici in ipotermia)• pseudoiperkaliemia

Riduzione dell'escrezione renale di potassio

- malattie renali
 - insufficienza renale acuta o cronica
 - deplezione del volume circolante effettivo
 - tubulopatie: acidosi tubulare tipo I iperpotassiemiche
 - alterazione selettiva dell'escrezione di potassio (rigetto acuto di trapianto, nefrite lupica, ciclosporina, nefropatia da analgesici, intossicazione da piombo)
- deficit corticosurrenalico
 - ipoadosteronismo iporeninemico (nefropatia diabetica, nefrite interstiziale cronica, nefropatia da farmaci)
 - ipoadosteronismo primitivo (M. di Addison)
- utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio

CAUSE DI IPERKALIEMIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

- RIDUZIONE VOLUME CIRCOLANTE EFFETTIVO
- SINDROME DA LISI TUMORALE
- SEPSI
- INSUFFICIENZA SURRENALICA
- FARMACI CHEMIOTERAPICI (CISPLATINO, IFOSFAMIDE, MITOMICINA C, GEMCITABINA, METOTREXATE, BIFOSFONATI, INTEFERONE, OCTREOTIDE).

L'iperkaliemia indotta dai chemioterapici nefrotossici potrebbe essere dovuta all'insufficienza renale^(34, 35), mentre l'octreotide potrebbe sopprimere il riassorbimento del potassio mediato dall'insulina.⁽³⁶⁾

1.8 MANIFESTAZIONI CLINICHE

I pazienti sono spesso asintomatici per concentrazioni plasmatiche di potassio inferiori a 5,5 meq/L. I segni e i sintomi dell'iperkaliemia includono:^(2,23,37)

- fascicolazioni
- crampi
- debolezza
- paralisi ascendenti
- alterazioni elettrocardiografiche (onde T appuntite, allungamento tratto PR, complesso QRS allargato, ridotto intervallo QT) (v. tabella)
- aritmie (bradiaritmia, fibrillazione ventricolare, asistolia) – (v. tabella)

Tabella: Relazione approssimativa tra le alterazioni elettrocardiografiche dovute all'iperkaliemia e i livelli plasmatici di potassio⁽³⁸⁾

Livelli plasmatici di potassio	Alterazioni elettrocardiografiche
Iperkaliemia lieve (5,5- 6 mEq/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Onde T appuntite, • QT accorciato, • depressione del segmento ST
Iperkaliemia moderata (6-7 mEq/l)	<ul style="list-style-type: none"> • onde T appuntite • allungamento PR • scomparsa onde P
Iperkaliemia grave (>7 mEq/l)	<ul style="list-style-type: none"> • QRS allargato • assenza onde P • blocco intraventricolare • ritmo "sine wave" pattern sinusoidale • fibrillazione ventricolare • asistolia

1.9 TRATTAMENTO

Considerata la mancata disponibilità di studi clinici analitici nei pazienti oncologici a supporto dei dati presenti in letteratura, le seguenti raccomandazioni relative al trattamento sono da considerarsi basate sull'opinione dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle stesse. (LIVELLO DI EVIDENZA 4) e/o su disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi (livello di evidenza 3), pertanto con GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE D.

Di fronte al riscontro di iperkaliemia è necessario:

- valutare la presenza di una condizione pericolosa per la vita che richieda un trattamento in urgenza
- eseguire un ECG
- reperire un accesso venoso

I pazienti con riscontro di iperkaliemia severa e alterazioni elettrocardiografiche riferibile alla presenza di iperkaliemia dovrebbero essere sottoposti a d un trattamento immediato.^(39,40)

Dal punto di vista terapeutico è raccomandabile^(21,41,42, 14):

- 1) eliminare tutte le fonti esogene di potassio e se possibile sospendere i farmaci che possono causare iperkaliemia.
- 2) Contrastare gli effetti del potassio a livello cardiaco: valutare i sintomi e l'ECG e in caso di allargamento del QRS somministrare calcio e.v. (es. calcio gluconato 1fl da 10 ml) che può essere ripetuto in base alle alterazioni elettrocardiografiche. (30)
- 3) Far rientrare il potassio all'interno delle cellule: in pazienti asintomatici si può ottenere una rapida correzione dell'iperkaliemia somministrando:^(27,43,44)
 - Sol. Glucosata 10% 500 ml o 250 ml al 20% o 100 ml al 50% con 10 unità di insulina rapida e 5 cc di emagel da infondere in 30-60 minuti;
 - Bicarbonato di sodio (1 mEq/kg) in 10-20 minuti da ripetere dopo 5 minuti se le anomalie elettrocardiografiche persistono e i valori di potassio permangono alti. Tuttavia il bicarbonato di sodio dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con scompenso cardiaco o insufficienza renale, nei quali potrebbe peggiorare la ritenzione di liquidi; inoltre le evidenze riguardo l'efficacia del suo utilizzo non sono univoche;⁽⁴³⁾
 - Beta-2 agonisti: salbutamolo 10-20 mg diluiti in 4 ml di Sol. Fisiologica e inalati in 10 minuti. Non va utilizzato in caso di cardiomiopatia ischemica o aritmie.

Queste terapie possono avere un effetto rapido, ma causano soltanto una temporanea redistribuzione del potassio nello spazio intracellulare.

Il bicarbonato di sodio e i beta-2 agonisti non andrebbero usati come monoterapia nella correzione dell'iperkaliemia, ma come trattamenti adiuvanti. ^(27,28,43)

- 4) Rimuovere l'eccesso di potassio (gli effetti e la riduzione dei livelli plasmatici del potassio possono essere visibili solo dopo diverse ore) ^(2,21,23, 45)
- Somministrare resine a scambio ionico intestinale (Kayexalate 15 g in 60 cc di acqua da 1 a 4 volte/die per os o 50 g di resina in 50 ml di sorbitolo al 20% con 100-150 ml di acqua per via endorettale). Le resine dovrebbero essere utilizzate con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e con insufficienza renale per il sovraccarico di volume dovuto all'elevato contenuto di sodio di questi farmaci.
 - Infondere liquidi (200 ml/h) e diuretici (furosemide 40-80 mg). Usare con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca per il sovraccarico di liquidi.
 - Dialisi in caso di insufficienza renale e se le resine e i diuretici falliscono. ^(44,46)

Non ci sono evidenze a supporto dell'utilizzo dei diuretici nel trattamento in fase acuta dell'iperkaliemia, pertanto il loro utilizzo dovrebbe essere riservato soltanto alla gestione di alcune forme croniche. ⁽¹⁴⁾

Le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere frequentemente monitorizzate durante il trattamento (ogni 1-6 ore) nei pazienti sintomatici con iperkaliemia severa; è raccomandabile inoltre continuare il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio dopo gli interventi terapeutici e la risoluzione dei sintomi ogni 4-12 ore fino al ripristino dei normali livelli plasmatici di potassio. ^(47,48)

Correzione iperkaliemia

Iperkaliemia lieve (5-6 mEq/l)	-rimuovere l'eccesso di potassio
Iperkaliemia moderata (6-7 mEq/l)	-favorire la redistribuzione del potassio all'interno delle cellule
Iperkaliemia severa (>7 mEq/l) con alterazioni elettrocardiografiche	-rimuovere l'eccesso di potassio -favorire la redistribuzione del potassio all'interno delle cellule

1.10 Bibliografia

1. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet*. 1998; 352:135-40.
2. Williams ME. Hyperkalemia. *Crit Care Clin*. 1991; 7:155-74.
3. Rosner MH, Dalkin AC. *Electrolyte disorders associated with cancer*. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan;21(1):7-17.
4. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. *Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs*. *Eur J Pharmacol*. 2016 Apr 15;777:78-87.
5. Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Yao A, Xiao Y, Yang J, Zhou F, Zhou Y. *Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: apooled analysis of 25 randomized clinical trials*. *Tumour Biol*. 2015, 36,3471–3482.
6. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. *Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies*. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2012, 11(Suppl1),S9–S19.
7. Armstrong AJ, Shen T, Halabi S, Kemeny G, Bitting RL, Kartcheske P, Embree E, Morris K, Wintersn C, Jaffe T, Fleming M, George DJ. *AphaseIItrial of temsirolimus in men with castration-resistant metastatic prostate cancer*. *Clin. Genitourin. Cancer* 2013, 11,397–406.
8. Rodriguez-Pascual,J., Cheng,E., Maroto,P., Duran,I.,. *Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma*. *Anticancer Drugs* 2010, 21478–486.
9. Morgan RJ, Synold TW, Longmate JA, Quinn DI, Gandara D, Lenz HJ, Ruel C, Xi B, Lewis MD, Colevas AD, Doroshow J. Newman EM. *Pharma-codynamics (PD) and pharmacokinetics(PK) of E7389 (eribulin, halichondrinB analog) during a phaseI trial in patients with advanced solid tumors: aCalifornia Cancer Consortium trial*. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2015 76,897–907.
10. Perletti, G., Monti,E., Marras,E., Cleves,A., Magri,V., Trinchieri,A., Rennie,P.S., *Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis*. *Arch.Ital.Urol.Androl*. 2015, 87,121–129.
11. Shameem R, Hamid MS, Xu KY, Wu S. *Comparative analysis of the effective ness of abiraterone before and after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate Cancer*. *WorldJ.Clin.Oncol*. 2015, 6,64–72.
12. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med*. 1998; 339:451-8.
13. Freedman BI, Burkart JM. Hypokalemia. *Crit Care Clin*. 1991; 7:143-53.
14. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2015 Sep 15;92(6):487-95.
15. Lim S. Approach to hyperkalemia. *Acta Med Indones*. 2007 Apr-Jun;39(2):99-103. Review.
16. Gonick JC, Kleeman CR, Rubini ME, Maxwell MH. Functional impairment in chronic renal disease. III, Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci*. 1971;261:281-90.
17. Groeneveld JHM, Sijpkens YWJ, Lin SH, Davids MR, Halperin ML. An approach to the patient with severe hypokalemia: The potassium quiz. *Q J Med*. 2005;98:305-16.
18. Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci*. 1987;32:1033.
19. Curran MP, Plosker GL. Oral sodium phosphate solution: a review of its use as a colorectal cleanser. *Drugs*. 2004;64:1697-714.
20. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2429-36.
21. Kunau RT, Stein JH. Disorders of hypo- and hyperkalemia. *Clin Nephrol*. 1977 Apr;7(4):173-90.
22. Kim GH & Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron* 2002; 92(supplement 1): 28–32.
23. Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am*. 1997; 81:611-39.
24. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med*. 1990; 150:613-7.
25. Hamill RJ, Robinson LM, Wexler HR et al. Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critically ill patients. *Crit Care Med*. 1991; 9:694-9.

26. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):155-161.
27. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med.* 2005;20(5):272-290.
28. Alfonzo A, Soar J, MacTier R, et al. Treatment of acute hyperkalaemia in adults. March 1, 2014. <http://www.renal.org/guidelines/joint-guidelines/treatment-of-acute-hyperkalaemia-in-adults#sthash.o9MgdJbw.dpbs>. Accessed September 1, 2014.
29. Maxwell AP, Linden K, O'Donnell S, Hamilton PK, McVeigh GE. Management of hyperkalaemia. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(3):246-251.
30. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010 section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation.* 2010;81(10):1400-1433.
31. Ryan MP. Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner Electrolyte Metab.* 1993; 19:290-5.
32. Whang R, Flink EB, Dyckner T, et al. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Int Med.* 1985;145:1686-9.
33. Sevastos N, Theodossiadis G, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in serum: a new insight into an old phenomenon. *Clin Med Res.* 2008 May;6(1):30-2.
34. Lameire N., Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. 2014 *Clin Kidney J.* 7, 11–22.
35. Sahni, V., Choudhury, D., Ahmed, Z., Chemotherapy-associated renal dysfunction. 2009. *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 450–462.
36. Adabala, M., Jhaveri, K.D., Gitman, M., Severe hyperkalemia resulting from octreotide use in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 25, 3439–3442.
37. Aitken, J.M., Hart, Brophy DF, Gehr TW. Disorders of potassium and magnesium homeostasis. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al., eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2002:981-93.
38. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA: Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med* 18: 721-729, 2000.
39. Rose BD & Post TW. *Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders*, 5th edn. New York: McGraw-Hill, 2001.
40. Greenberg A. Hyperkalemia: treatment options. *Seminars in Nephrology* 1998; 18: 46–57.
41. Kim GH & Han JS. Therapeutic approach to hyperkalemia. *Nephron* 2002; 92(supplement 1): 33–40.
42. Kamel KS, Wei C. Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia. *Nephrol Dial Transp.* 2003; 18: 2215-2218.
43. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003235.
44. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3246-3251.
45. Fordjour KN, Walton T, Doran JJ. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. *Am J Med Sci.* 2014;347(2):93-100.
46. Ingram TC, Olsson JM. In brief: hypokalemia. *Pediatr Rev.* 2008; 29(9):e50-e51.
47. Ngugi NN, McLigeyo SO, Kayima JK. Treatment of hyperkalaemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: effect of various therapeutic approaches. *East Afr Med J.* 1997;74:503–509.
48. Allon M, Shanklin N. Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:508–514.

2 IL MAGNESIO

Il magnesio è il più abbondante catione divalente intracellulare; formando un complesso con l'ATP rappresenta un cofattore fondamentale in numerosi processi enzimatici necessari per i normali processi funzionali, di replicazione e di metabolismo energetico della cellula ed è coinvolto nella contrattilità muscolare e nella trasmissione neuronale. ^(1,2)

La concentrazione plasmatica di magnesio viene considerata normale per valori compresi tra 1,5 mg/dl e 2,4 mg/dl. ^(1,3)

Il rene è il principale regolatore dell'omeostasi del magnesio. In condizioni normali l'escrezione urinaria di magnesio ne bilancia l'assorbimento intestinale che dipende dall'introito con la dieta. La dose giornaliera raccomandata (RDA) di magnesio negli adulti è di 4,5 mg/Kg/die. ⁽⁴⁾

Più del 70% del magnesio plasmatico è in forma ionizzata ed è liberamente filtrabile a livello del glomerulo renale mentre il 30% è legato a proteine. Circa il 95% del magnesio filtrato viene riassorbito dal nefrone. Tuttavia altri fattori come la funzionalità gastrointestinale, l'attività dell'ormone paratiroideo e le condizioni del paziente possono influenzare l'omeostasi del magnesio. Approssimativamente il 99% del Magnesio corporeo è intracellulare, principalmente distribuito a livello delle ossa, dei muscoli e dei tessuti molli; solo l'1% è contenuto nello spazio extracellulare, pertanto le concentrazioni plasmatiche non riflettono accuratamente le riserve corporee di magnesio.

2.1 IPOMAGNESEMIA

L'ipomagnesemia è definita come una concentrazione plasmatica di magnesio < 1,5 mg/dl ed è considerata severa quando i livelli sierici di questo catione sono < 1 mg/dl. L'ipomagnesemia è di frequente riscontro nei pazienti ospedalizzati (7-12%) ^(5,6,7), ed è associata ad un aumento della mortalità ^(8,9,10,11)

L'ipomagnesemia è spesso associata ad altre alterazioni elettrolitiche come l'ipocalcemia e l'ipokaliemia, spesso refrattarie ad altri trattamenti. Bassi livelli plasmatici di potassio associati ad una condizione di ipomagnesemia rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo di severe aritmie, pertanto nei pazienti critici il magnesio viene spesso corretto fino a raggiungere i 2 mg/dl. ^(5,12)

2.2 CAUSE

L'ipomagnesemia può derivare da diverse cause (v. tabella). ^(3,8,13,14,15,16,17,18,19,20,21)

<u>RIDISTRIBUZIONE</u>
<ul style="list-style-type: none">• correzione acidosi• sindrome da rialimentazione• catecolamine• accelerata neoformazione ossea
<u>CAUSE GASTROINTESTINALI</u>
<ul style="list-style-type: none">• ridotto introito• sindrome da malassorbimento• vomito/diarrea protratti• drenaggio/fistole intestinali
<u>PERDITE RENALI</u>
<ul style="list-style-type: none">• ridotto riassorbimento di sodio• infusione di soluzione salina diuretici

<u>DISORDINI RENALI</u>
<ul style="list-style-type: none"> • nefropatia post-obstruttiva • trapianto renale • dialisi • fase diuretica dell'insufficienza renale acuta • disordini ereditari (es. Sindrome di Bartter, sindrome di Gitelman)
<u>CAUSE ENDOCRINE</u>
<ul style="list-style-type: none"> • iperparatiroidismo • ipercalcemia maligna • ipertiroidismo • iperaldosteronismo • SIADH • diabete mellito
<u>ALCOLISMO</u>
<u>FARMACI</u>
<ul style="list-style-type: none"> • diuretici • farmaci citotossici (cisplatino) • inibitori EGFR • antibiotici (aminoglicosidi, antitubercolari, immunosoppressori) • agonisti beta-adrenergici • foscarnet • amfotericina B
<u>ALTRE</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatiti, ustioni , sudorazione eccessiva, gravidanza e allattamento

Diversi farmaci antibiotici e agenti chemioterapici (inclusi i farmaci biologici) possono inibire il riassorbimento del magnesio e aumentare le perdite renali. ^(22,23,24,25,26,27)

In particolare la somministrazione di Cisplatino è associata alla comparsa di ipomagnesemia in più del 90% dei casi dopo 3 cicli di terapia con una dose cumulativa > di 300 mg/m². L'ipomagnesemia indotta dalla somministrazione di Cisplatino può derivare da un danno farmaco-indotto a livello del tubulo renale distale, sebbene l'esatto meccanismo non sia chiaro. ⁽²⁸⁾

Il secondo e il terzo giorno dopo la somministrazione di cisplatino è indicata un'integrazione con magnesio e.v. ^(29,30)

L'integrazione di magnesio attraverso la somministrazione endovenosa sembrerebbe essere correlata ad una riduzione del rischio di nefrotossicità da cisplatino. ^(31,32)

Gli anticorpi monoclonali anti EGFR causerebbero invece ipomagnesemia inibendo il riassorbimento del magnesio mediato dai canali TRPM6 attraverso il tubulo contorto distale, aumentando quindi le perdite renali. ^(33,34)

Da una metaanalisi di 25 studi clinici randomizzati è emerso che il trattamento con anticorpi monoclonali anti-EGFR è associato ad un'incidenza di ipomagnesemia del 34%; inoltre l'utilizzo del Panitumumab sembrerebbe essere associato da un'incidenza maggiore rispetto al Cetuximab. ⁽³⁵⁾

Inoltre il riscontro di ipomagnesemia in corso di trattamento con Cetuximab in pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico potrebbe rappresentare un fattore predittivo di efficacia, ^(36,37,38) sebbene altri studi non abbiano confermato questi risultati. ⁽³⁹⁾

Il ruolo prognostico dell'ipomagnesemia è stato recentemente segnalato anche in pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo trattati con Cetuximab. ⁽⁴⁰⁾

2.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi di solito non si manifestano fino a quando la concentrazione di magnesio non scende sotto 1,2 mg/dl (0,49 mmol/l), sebbene la gravità dei sintomi possa non essere correlata con i livelli sierici di magnesio. ⁽⁴¹⁾

Le manifestazioni più precoci dell'ipomagnesemia sono di solito disordini neuromuscolari e neuropsichiatrici (v. *tabella*).

MANIFESTAZIONI CLINICHE CORRELATE ALLA CARENZA DI MAGNESIO

NEUROMUSCOLARI	CARDIOVASCOLARI
Tremori muscolari	Alterazioni elettrocardiografiche
Fascicolazioni	Severe aritmia ventricolare
Tetania	Ipersensibilità alla digitale
Alterato stato mentale (depressione, psicosi)	Ipertensione
Atassia	ELETTROLITICI
Vertigini	Ipokaliemia
Convulsioni	Ipocalcemia
METABOLICI	OSSEI
Intolleranza glucidica	Osteoporosi
Iperinsulinismo	
Aterosclerosi	

Le alterazioni elettrocardiografiche possono includere l'allungamento degli intervalli PR e QT, appiattimento o inversione dell'onda T, perdita della concavità verso l'alto dell'ST .

2.4 DIAGNOSI

Il metodo più utilizzato per determinare lo stato corporeo del magnesio è la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di questo ione, che spesso però non ne riflettono le reali riserve dell'organismo, a causa della sua distribuzione.

Normali livelli di magnesio possono essere rilevati anche in caso di carenza a livello intracellulare, poiché le riserve vengono reclutate per mantenere i livelli sierici entro i valori di normalità.

La valutazione dell'escrezione urinaria del magnesio nelle 24 ore può essere utile nel valutare le perdite renali di magnesio. In alcuni pazienti può essere utile il test di tolleranza al magnesio che misura

l'escrezione urinaria del magnesio nelle 24 ore dopo un bolo intravenoso e che probabilmente è il più accurato per valutare lo stato del magnesio: la quantità di magnesio trattenuta risulta aumentata nei pazienti con ipomagneemia e nei pazienti con un rischio aumentato di sviluppare una carenza di magnesio. ^(12,42,43)

Questo test è particolarmente utile nei casi in cui ci sia un forte sospetto clinico di ipomagneemia in presenza di normali livelli di magnesio. ⁽⁴⁴⁾

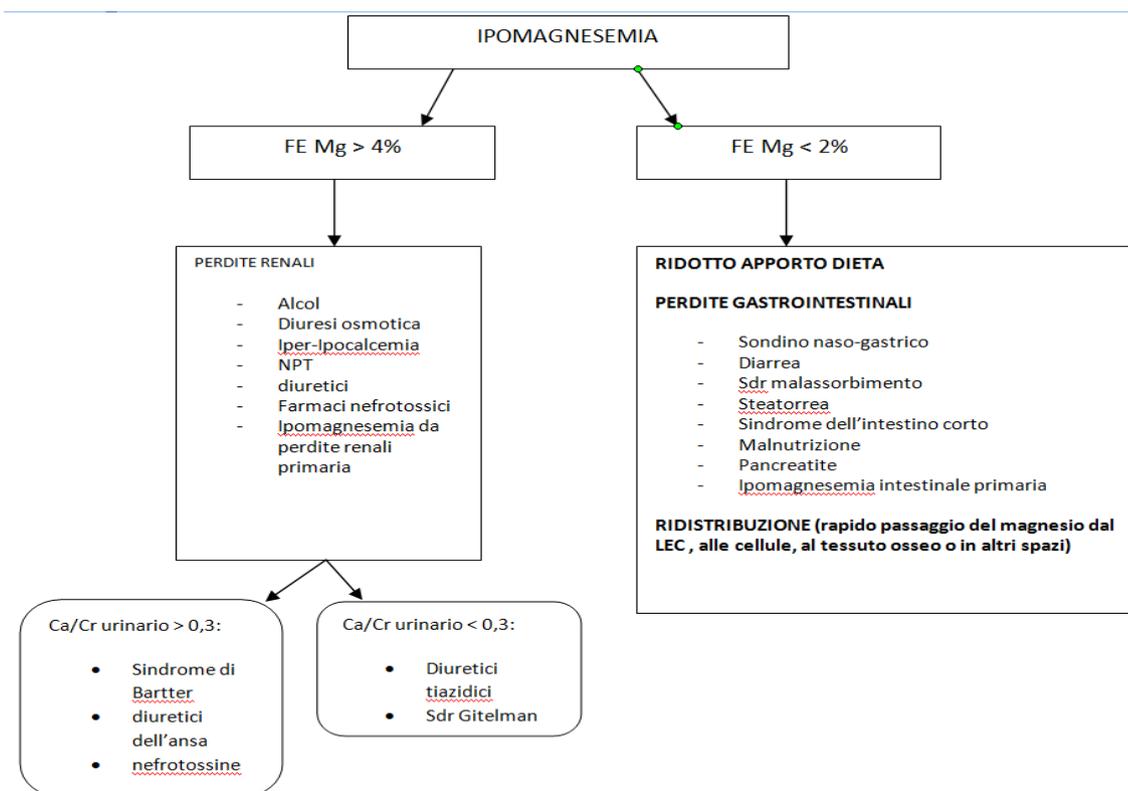
In alternativa al magnesio sierico totale e al test di tolleranza al magnesio potrebbero essere valutati i livelli sierici di magnesio ionizzato, la forma attiva nel plasma; tuttavia è ancora oggetto di dibattito quali livelli di magnesio, totale o ionizzato, debbano essere monitorizzati nei pazienti critici. ⁽⁴⁵⁾

Per definire le cause dell'ipomagneemia è importante misurare la frazione di escrezione del magnesio (FE_{Mg}) e il rapporto tra il calcio urinario e la creatinina (calcium-creatinina ratio) con un esame delle urine (v. *tabella*). ^(12,34,46)

FE_{Mg} : (magnesio urinario x creatinina plasmatica) / [0,7 (magnesio plasmatico x creatinina urinaria)] x 100.

Una $FE_{Mg} < 2\%$ suggerisce un ridotto apporto alimentare, perdite a livello gastrointestinale o una redistribuzione all'interno delle cellule.

Una $FE_{Mg} = 4\%$ circa in un soggetto con funzionalità renale normale indica la presenza di perdite renali.



2.5 TRATTAMENTO

Considerata la mancata disponibilità di studi clinici analitici nei pazienti oncologici a supporto dei dati presenti in letteratura, le seguenti raccomandazioni relative al trattamento sono da considerarsi basate sull'opinione dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle stesse. (LIVELLO DI EVIDENZA 4) e/o su disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi (livello di evidenza 3), pertanto con GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE D.

Dipende dalla severità delle manifestazioni cliniche. Se possibile dovrebbero essere trattate le patologie sottostanti.

Nei pazienti a rischio di sviluppare una carenza di magnesio dovrebbero essere valutati indici laboratoristici e sintomi clinici e andrebbe preso in considerazione un eventuale trattamento a scopo profilattico anche in presenza di normali livelli sierici di magnesio. ⁽⁴⁴⁾

La correzione dell'ipomagnesemia può essere effettuata per via orale o endovenosa. È necessario tenere presente la supplementazione di calcio, potassio e fosfato nei pazienti con ipomagnesemia; è inoltre spesso presente un deficit di vitamina D che dovrebbe essere trattato.

L'ipomagnesemia lieve – moderata può essere trattata con la dieta o con la somministrazione di magnesio per via orale. ^(47,48)

La somministrazione orale di sali di magnesio viene preferita nei pazienti asintomatici (40 -60 mEq/die o 8-32 mEq/die in dosi frazionate); tuttavia la diarrea può manifestarsi come effetto collaterale dose-limitante. Può essere somministrata una dose iniziale di 12 mmol/die, incrementabile a 48 mmol/die. ⁽⁴⁹⁾

I pazienti sintomatici dovrebbero ricevere 1-4 g (8-32 mEq, fino ad un massimo di 1.0 mEq/kg) di solfato di magnesio e.v. infuso lentamente in 12-24 ore (1 g/ora). Questa dose può essere ripetuta se necessario per mantenere i livelli di magnesio a circa 1,2 mg/dl. ⁽⁴⁷⁾

Per correggere l'ipomagnesemia severa sono spesso necessari da 4 a 6 g (32-48 mEq fino ad un massimo di 1.5 mEq/kg) di solfato di magnesio. ^(9,50)

La velocità massima di infusione dovrebbe essere di 8 mEq/ora (1 g di solfato di magnesio l'ora fino a 100 mEq di magnesio (approssimativamente 12 g di magnesio solfato) in 12 ore nei pazienti asintomatici; fino a 32 mEq di magnesio (4 g di magnesio solfato) in 4-5 minuti nei pazienti con ipomagnesemia severa sintomatica. ^(19,21,42)

Dosi < 6 g MgSO₄ possono essere somministrate in 8-12 h, mentre dosi più elevate andrebbero infuse in un periodo > 25 ore poiché la somministrazione rapida intravenosa di magnesio provoca un incremento delle concentrazioni sieriche di magnesio al di sopra dei livelli fisiologici aumentando l'escrezione renale; pertanto, vista la lenta distribuzione del magnesio nei tessuti, la durata dell'infusione è fondamentale per ottenere un'adeguata correzione dell'ipomagnesemia. ⁽⁴⁴⁾

Sempre a causa della lenta distribuzione nei tessuti, dopo l'infusione, la concentrazione plasmatica di magnesio può risultare falsamente elevata a causa della lenta distribuzione del magnesio nei tessuti. ⁽⁵¹⁾

L'ipomagnesemia severa, sintomatica o associata alla presenza di aritmia, rappresenta un'indicazione alla correzione endovenosa in emergenza con 8 mmol di Mg e.v. in 2-15 minuti seguiti da un'infusione continua. ⁽⁵²⁾

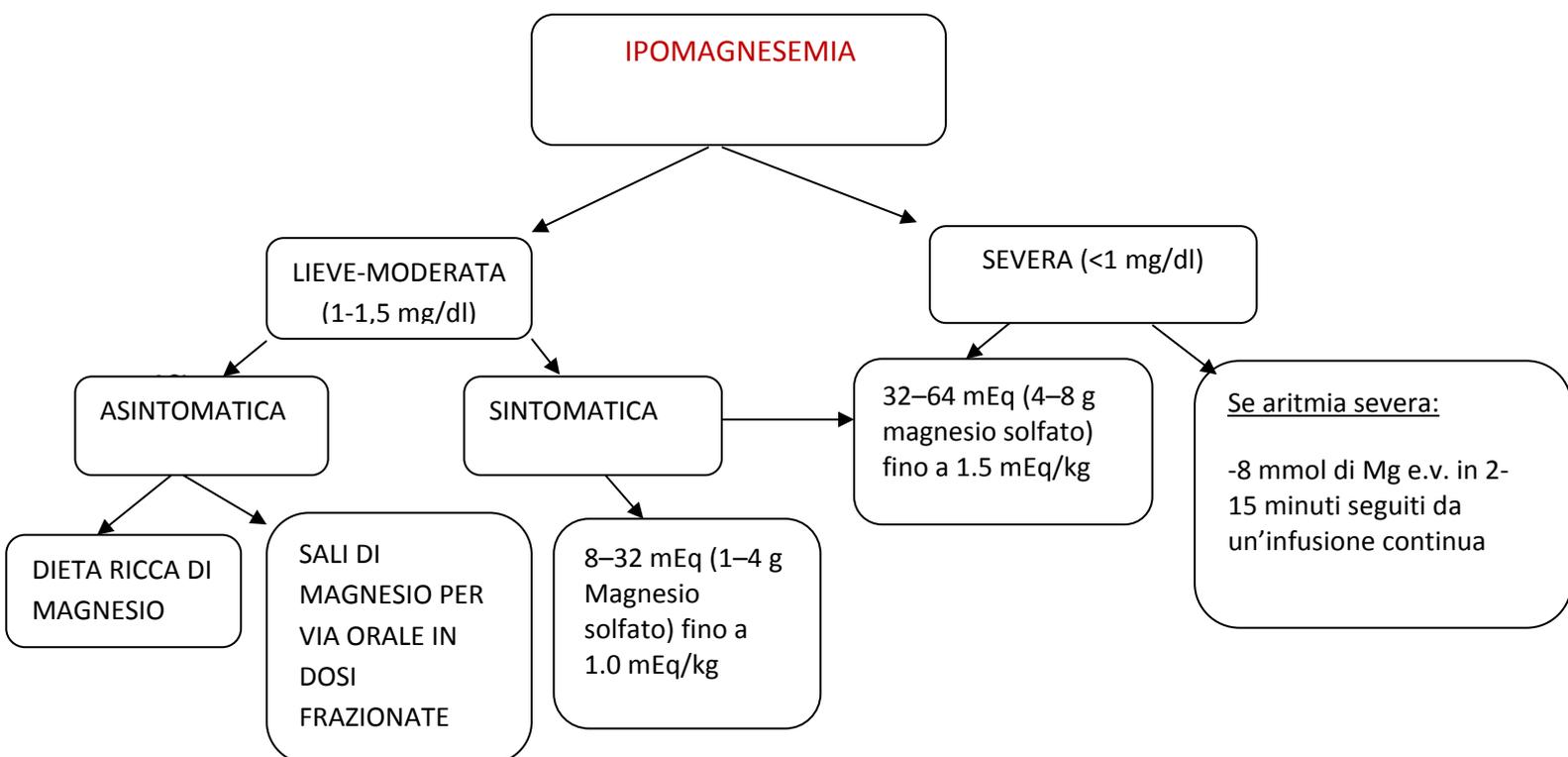
È importante valutare la funzionalità renale del paziente prima di un'eventuale somministrazione di magnesio. I pazienti con insufficienza renale sono a rischio di sviluppare ipermagnesemia e dovrebbero ricevere il 25%-50% della dose iniziale raccomandata per pazienti con funzionalità renale normale. ^(47, 53)

È necessario un attento monitoraggio dei livelli di magnesio durante la somministrazione endovenosa (ogni 24-48 ore). L'infusione endovenosa rapida di magnesio può superare la soglia renale provocando un aumento dell'escrezione urinaria di magnesio e del rischio di sviluppare effetti collaterali. ⁽⁵⁴⁾

In caso di intossicazione andrebbe somministrato Calcio e.v. (100-200 mg in 5-10 minuti) così da antagonizzare gli effetti neuromuscolari e cardiovascolari del magnesio ^(53,55)

Recentemente alcuni autori hanno suggerito l'utilizzo di infusioni continue settimanali di magnesio come un'opzione sicura ed efficace nella gestione dell'ipomagnesemia correlata al trattamento con farmaci antitumorali, sebbene siano necessari altri studi di conferma. ⁽⁵⁶⁾

Pazienti con ipomagnesemia provocata da diuretici tiazidici o dell'ansa così come i pazienti con perdite renali o nefrotossicità da cisplatino potrebbero beneficiarsi del trattamento con diuretici risparmiatori di potassio.



2.6 Bibliografia

1. Weisinger JR & Bellorin-Font E. *Magnesium and phosphorus*. Lancet 1998; 352: 391–396.
2. White RE & Hartzell HC. *Magnesium ions in cardiac function. Regulator of ion channels and second messengers*. Biochemical Pharmacology 1989; 38: 859–867.
3. Reinhart RA. *Magnesium metabolism. A review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels*. Arch Intern Med. 1988 Nov;148(11):2415-20.
4. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. *Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects*. Clin Chim Acta 2000; 294: 1-26.
5. Whang R, Oei TO, Watanabe A. *Frequency of hypomagnesemia in hospitalized patients receiving digitalis*. Archives of Internal Medicine 1985;145:655.
6. Whang R, Oei TO, Aikawa JK, Watanabe A, Vannatta J, Fryer A, Markanich M. *Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia*. Arch Intern Med 1984; 144: 1794-1796.
7. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr. *A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients*. Am J Clin Pathol 1983; 79: 348-352.
8. Salem M, Kasinski N, Andrei AM, Brussel T, Gold MR, Conn A, Chernow B. *Hypomagnesemia is a frequent finding in the emergency department in patients with chest pain*. Arch Intern Med. 1991 Nov;151(11):2185-90.
9. Heaton FW. *The kidney and magnesium homeostasis*. Ann N Y Acad Sci. 1969; 162:775-85.
10. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M et al. *Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care*. Chest. 1989; 95:391-7. 164.
11. Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D et al. *Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients*. Crit Care Med. 1993; 21:203-9.
12. al Ghamdi SM, Cameron EC & Sutton RA. *Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview*. American Journal of Kidney Disease 1994; 24: 737–752.
13. Vamvakas S, Teschner M, Bahner U, Heidland A. *Alcohol abuse: potential role in electrolyte disturbances and kidney diseases*. Clin Nephrol 1998; 49: 205-213.
14. de Valk VH. *Magnesium in diabetes mellitus*. Neth J Med 1999; 54: 139-146.
15. Konrad M, Weber S. *Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders*. J Am Soc Nephrol. 2003;14:249-60.
16. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. *Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis*. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286:F599-605.
17. Shah GM, Kirschenbaum MA. *Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents*. Miner Electrolyte Metab. 1991;17:58-64.
18. Frankel H, Haskell R, Lee SY et al. *Hypomagnesemia in trauma patients*. World J Surg. 1999; 23:966-9.
19. Dickerson RN, Brown RO. *Hypomagnesemia in hospitalized patients receiving nutritional support*. Heart Lung. 1985; 14:561-9.
20. Graber TW, Yee AS, Baker FJ. *Magnesium: physiology, clinical disorders, and therapy*. Ann Emerg Med. 1981; 10:49-57.
21. Martin HE. *Clinical magnesium deficiency*. Ann N Y Acad Sci. 1969; 162:891- 900.
22. Klastersky J. *Side effects of ifosfamide*. Oncology 2003;65(Suppl 2):7–10.
23. Goldman RD, Koren G. *Amphotericin B nephrotoxicity in children*. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26(7):421–6.
24. Swaminathan R. *Disorders of metabolism 2. In: Textbook of Adverse Drug Reactions*, Eds: Davies DM, RE Ferner, H de Glanville. 5th ed. Chapman & Hall Medical, London 1998; 442-540.
25. Dorup I. *Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors*. Acta Physiol Scand Suppl, 1994; 618: 1-55.

26. Markmann M, Rothman R, Reichman B, Hakes T, Lewis JL, Jr, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Hoskins W. *Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy in patients with ovarian cancer.* J Cancer Res Clin Oncol 1991; 117: 89-90.
27. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. *Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia.* J. Natl. Cancer Inst. 2005;97(16):1221-1224
28. Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, Razzaque MS. *Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events.* Contrib Nephrol 2005;148:107-21.
29. Goren MP. *Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism.* Med Pediatr Oncol 2003;41(3):186-9.
30. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frokiaer J, Ostergaard LF, et al. *Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephropathy.* Cancer Chemother Pharmacol 2005;56(5):535-42
31. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, Kaneda H, Nishina S, Tsurutani J, Fujiwara K, Nomura M, Yamazoe Y, Chiba Y, Nishida S, Tamura T, Nakagawa K. *Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection.* PLoS One. 2014 Jul 14;9(7):e101902. doi: 10.1371/journal.pone.0101902. eCollection 2014.
32. Yamamoto Y, Watanabe K, Tsukiyama I, Matsushita H, Yabushita H, Matsuura K, Wakatsuki A. *Nephroprotective effects of hydration with magnesium in patients with cervical cancer receiving cisplatin.* Anticancer Res. 2015 Apr;35(4):2199-204.
33. Muallem, S., Moe, O.W., *When EGF is offside, magnesium is wasted.* 2007, J.Clin. Invest. 117, 2086-2089.
34. Groenestege WM, Thebault S, vanderWijst J, vandenBerg D, Janssen R, Tejpar S, vandenHeuvel LP, vanCutsem E, Hoenderop JG, Knoers NV, Bindels RJ. *Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated re-cessive renal hypomagnesemia.* J.Clin.Invest. 2007, 117, 2260-2267.
35. Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Yao A, Xiao Y, Yang J, Zhou F, Zhou Y. *Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies : a pooled analysis of 25 randomized clinical trials.* Tumour Biol. 2015, 36, 3471-3482.
36. Vincenzi B, Santini D, Galluzzo S, Russo A, Fulfaro F, Silletta M, Battistoni F, Rocci L, Zobel BB, Adamo V, Dicuonzo G, Tonini G. *Early magnesium reduction in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab plus irinotecan as predictive factor of efficacy and outcome.* Clin.CancerRes. 2008, 14, 4219-4224.
37. Fujii H, Iihara H, Suzuki A, Kobayashi R, Matsuhashi N, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y. *Hypomagnesemia is a reliable predictor for efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody used in combination with first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer.* Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jun;77(6):1209-15.
38. Price T, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Guan X, Peeters M. *Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPCCCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer.* Eur J Cancer. 2016 Nov;68:51-59.
39. Vickers MM, Karapetis CS, Tu D, O'Callaghan CJ, Price TJ, Tebbutt NC, Van Hazel G, Shapiro JD, Pavlakis N, Gibbs P, Blondal J, Lee U, Meharchand JM, Burkes RL, Rubin SH, Simes J, Zalberg JR, Moore MJ, Zhu L, Jonker DJ. *Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCICCTG/AGITG Co.17.* Ann.Oncol. 2013, 24, 953-960.
40. Bernad IP, Trufero JM, Urquizu LC, Pazo Cid RA2, de Miguel AC, Agustin MJ, Lanzuela M, Antón A. *Activity of weekly paclitaxel-cetuximab chemotherapy in unselected patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: prognostic factors.* Clin Transl Oncol. 2017 Jun;19(6):769-776. doi: 10.1007/s12094-016-1604-z. Epub 2017 Jan 24.
41. Yu ASL. *Disturbances of magnesium metabolism.* In: The Kidney. Ed: Brenner BM. WB Saunders 6th Ed, Philadelphia, 1999; 1055-1070.
42. Noronha JL, Matuschak GM. *Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment.* Intensive Care Med. 2002; 28: 667-679.

43. Herbert P, Mehta N, Wang J, Hindmarsh T, Jones G, Cardinal P. *Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test*. Crit Care Med 1997; 25: 749–55.
44. Hansen BA, Bruserud Ø. *Hypomagnesemia in critically ill patients*. J Intensive Care. 2018 Mar 27;6:21. doi: 10.1186/s40560-018-0291-y. eCollection 2018. Review.
45. Yeh DD, Chokengarmwong N, Chang Y, Yu L, Arsenault C, Rudolf J, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski K. *Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit - Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization*. J Crit Care. 2017 Dec;42:147-151. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.026. Epub 2017 Jul 11.
46. Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC. *Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia*. Magnes Res. 1997;10:315-20.
47. Assadi F. *Disorders of divalent ion metabolism*. In: Assadi F, editor. *Clinical decisions in pediatric nephrology: a problem-solving approach to clinical cases*. New York: Springer; 2008. p. 97-123
48. Yamamoto M, Yamaguchi T. *Causes and treatment of hypomagnesemia*. Clin Calcium. 2007 Aug;17(8):1241-8. Review. Japanese.
49. Augus ZS. *Hypomagnesemia*. J Am Soc Nephrol. 1999;10:1616-22.
50. Nadler JL, Rude RK. *Disorders of magnesium metabolism*. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 623-641.
51. Van Hook JW. *Hypermagnesemia*. Crit Care Clin. 1991; 7:215-23.
52. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, Kudenchuk PJ, Ornato JP, McNally B, Silvers SM, Passman RS, White RD, Hess EP, Tang W, Davis D, Sinz E, Morrison LJ *Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S729-67.
53. Velissaris D, Karamouzos V, Pierrakos C, Aretha D, Karanikolas M. *Hypomagnesemia in Critically Ill Sepsis Patients*. J Clin Med Res. 2015 Dec;7(12):911-8.
54. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. *Magnesium: physiology and pharmacology*. Br J Anaesth. 1999; 83: 302-320.
55. Tong GM, Rude RK. *Magnesium deficiency in critical illness*. J Intensive Care Med. 2005 Jan-Feb;20(1):3-17. Review.
56. Mateo-Carrasco H, Kostrzynski O, Ndefo O, Stapley S, Davies E, Agarwal R. *Continuous magnesium infusions in the management of systemic anti-cancer therapy-related hypomagnesaemia*. Int J Clin Pharm. 2017 Aug;39(4):657-661. doi: 10.1007/s11096-016-0416-0. Epub 2017 Apr 25.

3 IL SODIO

Il sodio plasmatico rappresenta il costituente extracellulare principale dell'osmolalità sierica e la sua presenza nel fluido extracellulare (ECF) è fondamentale per il mantenimento del volume ematico circolante. Normalmente, circa il 25% dell'ECF si trova nel comparto intravascolare e il restante 75% nell'interstizio.

L'ECF rappresenta circa 1/3 dell'acqua totale corporea, che si distribuisce, per la restante e prevalente quota, nel compartimento intracellulare (ICF).

Le concentrazioni di acqua e sodio sono, pertanto, strettamente interdipendenti.

In condizioni normali le concentrazioni di sodio si mantengono all'interno di un range fisiologico di 135-145 mEq/l (normonatremia) nonostante la variabilità legata all'assunzione, per via alimentare, di acqua e sale, alla differente attività metabolica e allo stress di natura ambientale.

La normonatremia viene mantenuta da un sistema integrato che coinvolge l'assunzione di acqua, regolamentata dalla sete, il controllo dell'escrezione di acqua e la secrezione di ormone antidiuretico. Le variazioni del volume extracellulare e dell'osmolalità attivano meccanismi di compenso che comportano modifiche nell'escrezione renale di sodio e variazioni nell'eliminazione renale di acqua libera. L'escrezione renale di sodio è regolata da diversi meccanismi, tra i quali la velocità di filtrazione glomerulare, la secrezione di aldosterone e diversi fattori ormonali, emodinamici intrarenali e peritubulari. ^(1,2,3)

L'arginina vasopressina (AVP), è implicata nella regolazione del metabolismo dell'acqua e fortemente influenzata, pertanto, dall'introduzione o eliminazione dell'acqua. L'osmolalità sierica, è mantenuta ad una media di 285 mOsm/kg, grazie ad una pronta secrezione di AVP in presenza del sintomo della sete.

Anomalie nel bilancio idrico includono iponatriemia e ipernatriemia. ^(4,5)

3.1 IPERNATREMIA

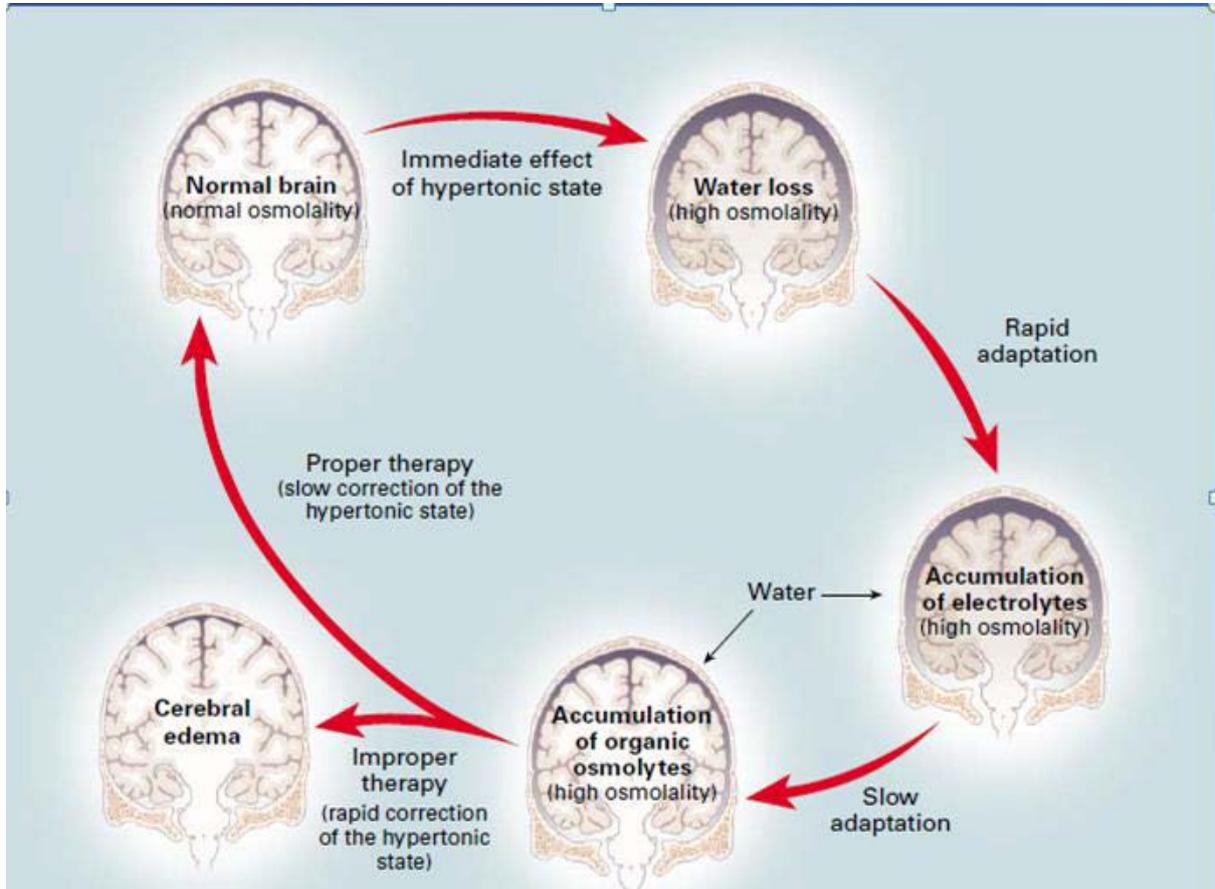
L'ipernatremia è definita come una concentrazione sierica di sodio superiore a 145 mEq/l. L'ipernatremia si può instaurare rapidamente entro 48 ore (ipernatremia acuta, molto rara) o, come più frequentemente accade, lentamente (ipernatremia cronica che insorge in un tempo > 48 ore).

3.2 CAUSE

L'ipernatremia può derivare da diverse cause: per perdita netta di acqua (perdita di H₂O o di fluidi ipotonici) o, raramente, per accumulo di sodio (spesso su base iatrogena) (vedi tabella sotto riportata).⁽⁶⁾

Cause di ipernatremia	
PERDITA NETTA DI H₂O (per perdita di H ₂ O) Euvolemia	<ul style="list-style-type: none"> • Perdita attraverso cute/respiro • Ipodipsia • Diabete insipido neurogeno o nefrogenico
PERDITA NETTA DI H₂O (per perdita di fluidi ipotonici) Ipovolemia	<ul style="list-style-type: none"> • Cause renali (es. diuretici dell'ansa, diuresi osmotica, diuresi post-obstruttiva, fase poliurica della necrosi tubulare acuta) • Cause gastro-intestinali (es. vomito, drenaggio naso-gastrico, fistola enterocutanea, diarrea, lassativi osmotici) • Cause cutanee (es. ustioni, sudorazione eccessiva)
ACCUMULO DI Na⁺ Ipervolemia	<ul style="list-style-type: none"> • Infusione di soluzione bicarbonato di sodio ipertonica • Ingestione di NaCl • Ingestione di H₂O marina • Emetici ricchi di NaCl • Clistere con salina ipertonica • Iniezione intra-uterina di salina ipertonica • Infusione e.v. di salina ipertonica • Dialisi ipertonica • Iperaldosteronismo primitivo • Sindrome di Cushing

EFFETTI DELL'IPERNATREMIA A LIVELLO CEREBRALE E MECCANISMI DI ADATTAMENTO



In conseguenza di un aumento dell'osmolalità, Volume Extra-Cellulare (VEC) il rapido movimento dell'acqua al di fuori del compartimento intracellulare provoca disidratazione cellulare nel giro pochi minuti. L'effetto è maggiore a livello neuronale rispetto alle altre cellule dell'organismo. Il volume cellulare viene parzialmente ripristinato entro poche ore grazie al re-ingresso, nei neuroni, degli elettroliti (adattamento rapido). Ciò determina il movimento dell'acqua dal liquido cerebrospinale, attraverso lo spazio interstiziale, verso il comparto intracellulare, ripristinando la dimensione della cellula. Il successivo up-take di soluti osmoticamente attivi comincia con il sodio, potassio e cloro, seguiti poi da osmoliti organici quali il mio-inositolo, la glutammina, il glutammato e la taurina.

La normalizzazione del volume cellulare si completa, così, nel giro di alcuni giorni (adattamento lento). Lo stato ipertonico comunque persiste. Una sua lenta correzione (in una settimana circa) ristabilisce una situazione di normale osmolarità cerebrale senza indurre edema cerebrale, dal momento che gli elettroliti e gli osmoliti organici vengono eliminati lentamente dalle cellule (terapia appropriata). Viceversa, una rapida correzione può causare edema cerebrale poiché l'ingresso di acqua all'interno delle cellule supera la capacità di eliminazione, da parte delle stesse, degli elettroliti e degli osmoliti organici (terapia inappropriata).^(7,8)

3.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche dell'ipernatremia sono principalmente neurologiche e correlano sia con la gravità e con la rapidità di insorgenza: i sintomi risultano più evidenti in caso di rapido aumento della natremia.

I sintomi iniziali possono essere aspecifici:

- anoressia
- irrequietezza
- nausea
- debolezza muscolare
- letargia
- sete intensa (di solito si estingue al perdurare dell'ipernatremia e può essere assente nei pazienti ipodipsici)
- confusione

Questi sintomi possono progredire fino ad una più grave disfunzione del sistema nervoso centrale che può portare a:

- iperreflessia
- convulsioni
- coma (in particolare in caso di rapido carico di sodio)

La disidratazione cerebrale indotta dall'ipernatremia può causare complicazioni come emorragia cerebrale/subaracnoidea, con possibili danni permanenti o morte.

3.4 TRATTAMENTO

Considerata la mancata disponibilità di studi clinici analitici nei pazienti oncologici a supporto dei dati presenti in letteratura, le seguenti raccomandazioni relative al trattamento sono da considerarsi basate sull'opinione dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle stesse (livello di evidenza 4) e/o su disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi (livello di evidenza 3), pertanto con GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE D.

Il primo passo nella gestione dell'ipernatremia consiste nella conferma della diagnosi.

Successivamente è importante:

- 1) rimuovere la causa, ove possibile.
- 2) correggere l'ipernatremia (deficit di acqua) in base alla volemia:
 - Ripristino del volume intravascolare e dell'acqua libera

L'idratazione orale è efficace in pazienti collaboranti e in assenza di disfunzioni a carico dell'apparato gastrointestinale. In caso di severa ipernatremia o in pazienti con difficoltà nell'assunzione orale di liquidi a causa del vomito o delle alterazioni neurologiche, l'idratazione e.v. rappresenta una valida alternativa.

L'ipernatremia che insorge nell'arco di 24 ore dovrebbe essere corretta nelle successive 24 ore utilizzando soluzioni isotoniche o acqua senza aumentare il rischio di edema cerebrale. Una correzione di 1 mEq/l/h è considerata sicura in questi pazienti.⁽⁹⁾

L'ipernatremia, invece, definita cronica o ad esordio temporale non noto dovrebbe essere corretta in 48 ore, e l'osmolalità sierica dovrebbe essere ridotta ad una velocità non superiore a 0.5 mOsm/L/h per evitare l'insorgenza di edema cerebrale. Di conseguenza il valore del sodio sierico dovrebbe essere corretto alla medesima velocità, con una riduzione di non più di 8-10 mEq/l nell'arco delle 24 ore.^(10,11)

Per tenere sotto controllo la velocità di correzione, occorre monitorizzare ad intervalli regolari la natremia, almeno una volta ogni 4 ore.

Il quantitativo di acqua (in litri) necessario per ripristinare il deficit, esistente in queste situazioni, può essere stimato con la formula di seguito riportata (il sodio sierico si intende in mEq/L):

Deficit di acqua libera= totale dell'acqua libera x [(sodio sierico)/140 -1]

Dove il totale dell'acqua libera, in litri, si calcola come il prodotto del peso (in Kg) per un coefficiente pari a 0.6 per gli uomini e 0.5 per le donne (assumendo come costante il sodio totale corporeo). Si tratta di una stima poichè nei pazienti con ipernatremia e deplezione del contenuto totale di sodio corporeo, il deficit di acqua libera risulta (benchè di poco) superiore rispetto a quello calcolato.

Nei pazienti con ipernatremia ed ipervolemia (eccesso nella quota di sodio totale corporeo), il deficit di acqua libera può essere ripristinato con soluzione 5% destrosio, a cui può essere integrato un diuretico dell'ansa. E' utile monitorare il potassio sierico, specialmente nei diabetici, durante la correzione dell'ipernatremia: un'infusione troppo rapida della soluzione glucosata, può provocare glicosuria con aumento successivo dell'eliminazione di acqua libera inducendo nuovamente una situazione di ipertonicità.

Nei pazienti con ipernatremia ed euvoemia, il deficit di acqua libera può essere corretto somministrando fluidi ipotonici per os, attraverso sondino naso-gastrico o e.v. (es. soluzione 5% destrosio, NaCl 0.45%).

In pazienti con ipernatremia e ipovolemia, in particolare se diabetici in coma iperglicemico non chetogenico, per ripristinare il sodio e l'acqua libera, può essere somministrata una soluzione di NaCl 0.45%, in alternativa alla combinazione della soluzione fisiologica (0.9% NaCl) con quella 5% destrosio. Alternativamente, il volume extracellulare e l'acqua libera possono essere rimpiazzati separatamente mediante la formula sopracitata. In presenza di acidosi metabolica severa (pH <7.10), una soluzione di bicarbonato di sodio può essere aggiunta alla soluzione 5% destrosio o NaCl 0.45%.⁽⁹⁾

- Valgono le stesse norme di velocità di correzione sopramenzionate.

3.5 IPONATREMIA

L'iponatremia è definita come una concentrazione sierica di sodio inferiore a 135 mmol/l.

L'iponatremia è il disturbo elettrolitico più comune nei pazienti affetti da neoplasia sebbene la sua incidenza non sia chiara a causa di differenze riguardanti le varie neoplasie e i diversi cut-off considerati nelle diverse casistiche. (12,13,14,15) Tuttavia l'incidenza riportata nei pazienti affetti da tumore polmonare a piccole cellule è del 15%.⁽¹²⁾

L'iponatremia è associata ad un aumento della morbilità e mortalità rispetto alla normonatremia, con un incremento dell'ospedalizzazione, del numero di ricoveri per la stessa problematica e di conseguenza ad un aumento dei costi ospedalieri.^(16,17)

3.6 CAUSE

CLASSIFICAZIONE IPONATREMIE

Le iponatremie possono essere suddivise in⁽¹⁸⁾:

- IPOTONICHE (ridotta osmolalità sierica)
- NON IPOTONICHE
 - IPERTONICHE (aumentata osmolalità sierica, es. in scompenso glicemico)
 - ISOTONICHE (normale osmolalità sierica, es. per assorbimento di soluzioni irriganti sodio-privi utilizzate durante interventi uro/ginecologici)

Le iponatremie ipotoniche sono espressione di un eccesso di acqua rispetto al contenuto di sodio che può essere normale, incrementato o diminuito.

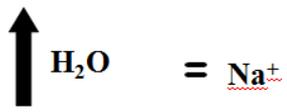
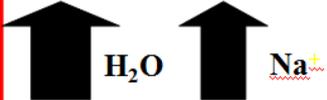
L'eccesso di acqua può essere dovuto a:

1. Eccessivo intake di acqua con normale capacità escretoria (es. polidipsia primaria)
2. Alterata capacità escretoria renale di acqua

In base al volume extracellulare (VEC) si possono distinguere:

- Iponatremie con VEC ridotto
- Iponatremie con VEC aumentato
- Iponatremie con VEC normale

IPONATREMIE IPOTONICHE

VEC	Cause	Na⁺ extracellulare H₂O corporea totale
Ridotto	Perdite gastrointestinali M. Addison Diuretici Nefropatie Na⁺-disperd. Cerebral salt wasting s.	
Normale	SIAD Ipocortisolismo Ipotiroidismo	
Aumentato	Insufficienza cardiaca Cirrosi Sindrome nefrosica Insufficienza renale	

VEC: volume extracellulare

SIAD: sindrome da inappropriata antidiuresi

CAUSE DI SIAD

SIAD è un acronimo per sindrome da inappropriata anti-diuresi. ⁽¹⁹⁾ Tale termine è stato proposto per sostituire il termine sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) dopo l'identificazione di casi di pazienti con le caratteristiche cliniche di SIADH, ma con ADH indosabile. In questi pazienti è stata identificata una mutazione attivante del recettore V2 dell'ADH. ^(20, 21, 22)

La SIAD è stata comunemente riportata nel tumore del polmone a piccole cellule. ⁽²³⁾ Negli altri tumori, l'iponatremia e in alcuni casi la SIAD è causata più frequentemente da trattamenti farmacologici (analgesici, chemioterapici, antidepressivi, diuretici, antiemetici). Infine, l'iponatremia può essere dovuta agli effetti collaterali gastrointestinali, tipici di alcuni trattamenti chemioterapici, quali in particolare vomito e diarrea. ⁽²⁴⁾

Eziologia della SIAD

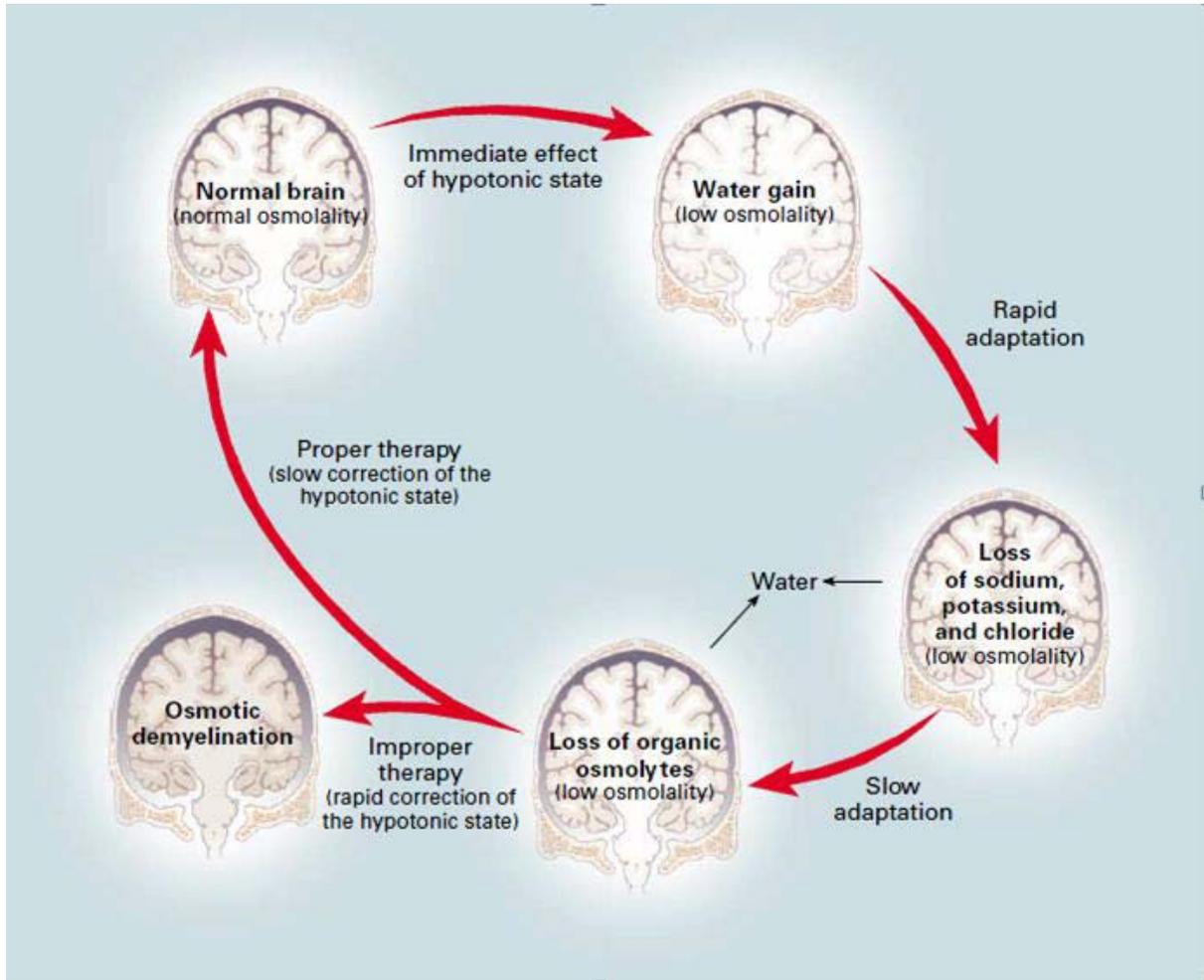
Tumori	<ul style="list-style-type: none"> • Polmonari/mediastinici (es. carcinoma broncogeno, mesotelioma, timoma) • Altre sedi (es. carcinoma duodenale, pancreatico, ureterale/prostatico, uterino, nasofaringeo, leucemia)
Malattie SNC	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni espansive (es. tumori, ascessi cerebrali, ematoma subdurale) • Malattie infiammatorie (es. encefaliti, meningiti, lupus sistemico, porfiria acuta intermittente, sclerosi multipla) • Malattie degenerative/demielinizzanti (es. Sindrome di Guillain-Barré, lesioni spinali) • Miscellanea (es. emorragia subaracnoidea, trauma cranico, psicosi acuta, delirium tremens, sezione peduncolo ipofisario, adenomectomia transfenoidale, idrocefalo)
Indotta da farmaci	<ul style="list-style-type: none"> • Attraverso stimolo del rilascio di AVP • Attraverso potenziamento degli effetti antidiuretici dell'AVP • Meccanismo di azione mista o incerta
Malattie polmonari	<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni (es. tubercolosi, polmonite acuta batterica o virale, aspergillosi, empiema) • Meccaniche/ventilatorie (es. insufficienza respiratoria acuta, BPCO, ventilazione a pressione positiva)
Altre	<ul style="list-style-type: none"> • <u>AIDS</u> • <u>Esercizio fisico intenso e prolungato (es. maratona, triathlon)</u> • <u>Atrofia senile</u> • <u>Idiopatica</u>

FARMACI ED IPONATREMIA

Principali cause e meccanismi di iponatremia indotta da farmaci		
Farmaci con azione sull'omeostasi del sodio e dell'acqua	Diuretici	Tiazidici, indapamide, amiloride, diuretici dell'ansa
Farmaci con azione sull'omeostasi dell'acqua	Antidepressivi	<u>Triciclici (es. amitriptilina, protriptilina, desipramina), inibitori del reuptake della serotonina, inibitori delle monoamino ossidasi (MAO)</u>
A) Aumentata produzione di ADH	Antipsicotici	Fenotiazine, butirrofenoni (aloperidolo)
	Antiepilettici	Carbamazepina, oxcarbazepina, valproato di sodio
	Antitumorali	<u>Alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina), Composti del platino (cisplatino, carboplatino) Agenti alchilanti (ciclofosfamide e.v., melfalan, ifosfamide) Miscellanea (metotrexate, interferone, levamisolo, pentostatina, Ab monoclonali, target therapies) Oppioidi</u>
	B) Potenzimento dell'effetto dell'ADH	Antiepilettici
	Antidiabetici	Clorpropamide, tolbutamide
	Antitumorali	Agenti alchilanti (ciclofosfamide e.v.)
	FANS	
Reset osmostat	Antidepressivi	Venlafaxina
	Antiepilettici	Carbamazepina

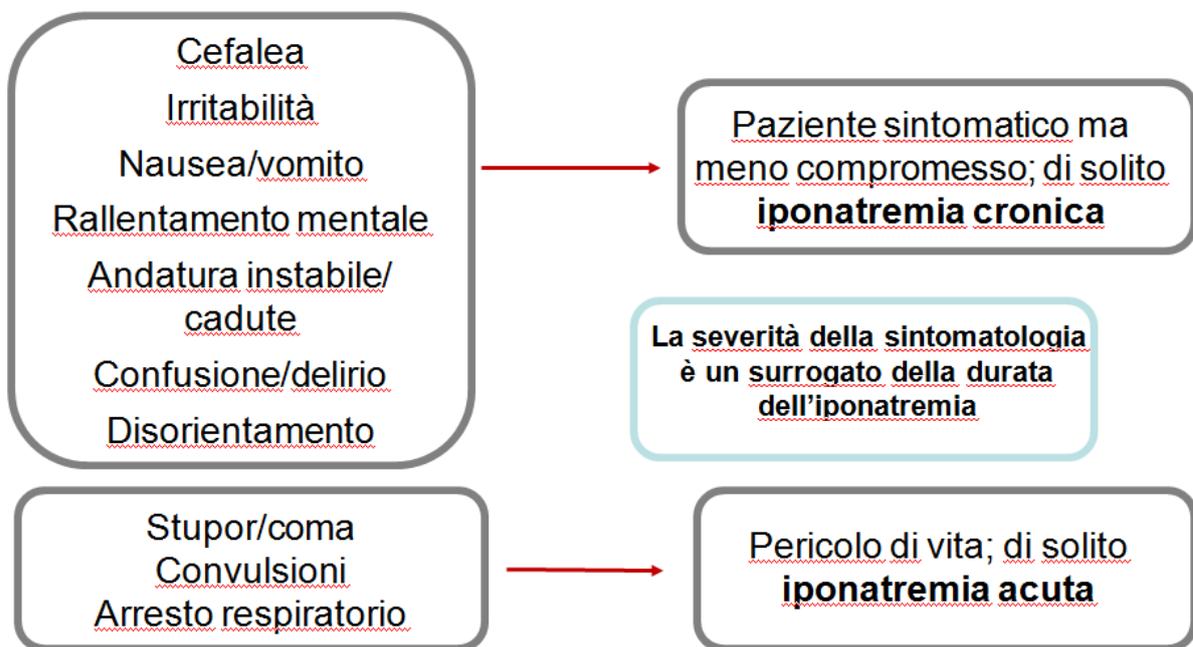
Diversi farmaci possono causare iponatremia secondaria o meno a SIAD (vedi tabella precedente), anche nei pazienti oncologici. ^(25,26)

**EFFETTI DELL'IPONATREMIA A LIVELLO CEREBRALE
E MECCANISMI DI ADATTAMENTO**



In conseguenza di una situazione di ipotonicità, l'accumulo di acqua da parte delle cellule cerebrali provoca rigonfiamento cellulare nel giro di pochi minuti. Il volume cellulare viene parzialmente ripristinato entro poche ore grazie all'eliminazione di elettroliti (adattamento rapido). La normalizzazione del volume cellulare si completa nel giro di alcuni giorni grazie alla perdita di osmoliti organici da parte delle cellule cerebrali (adattamento lento). Lo stato ipotonico comunque persiste. Una sua lenta correzione ristabilisce una situazione di normale osmolalità cerebrale, senza rischi di sofferenza cerebrale (terapia appropriata). Viceversa una rapida correzione può causare danni cerebrali irreversibili (es. sindrome da demielinizzazione osmotica) (terapia inappropriata).

3.7 MANIFESTAZIONI CLINICHE



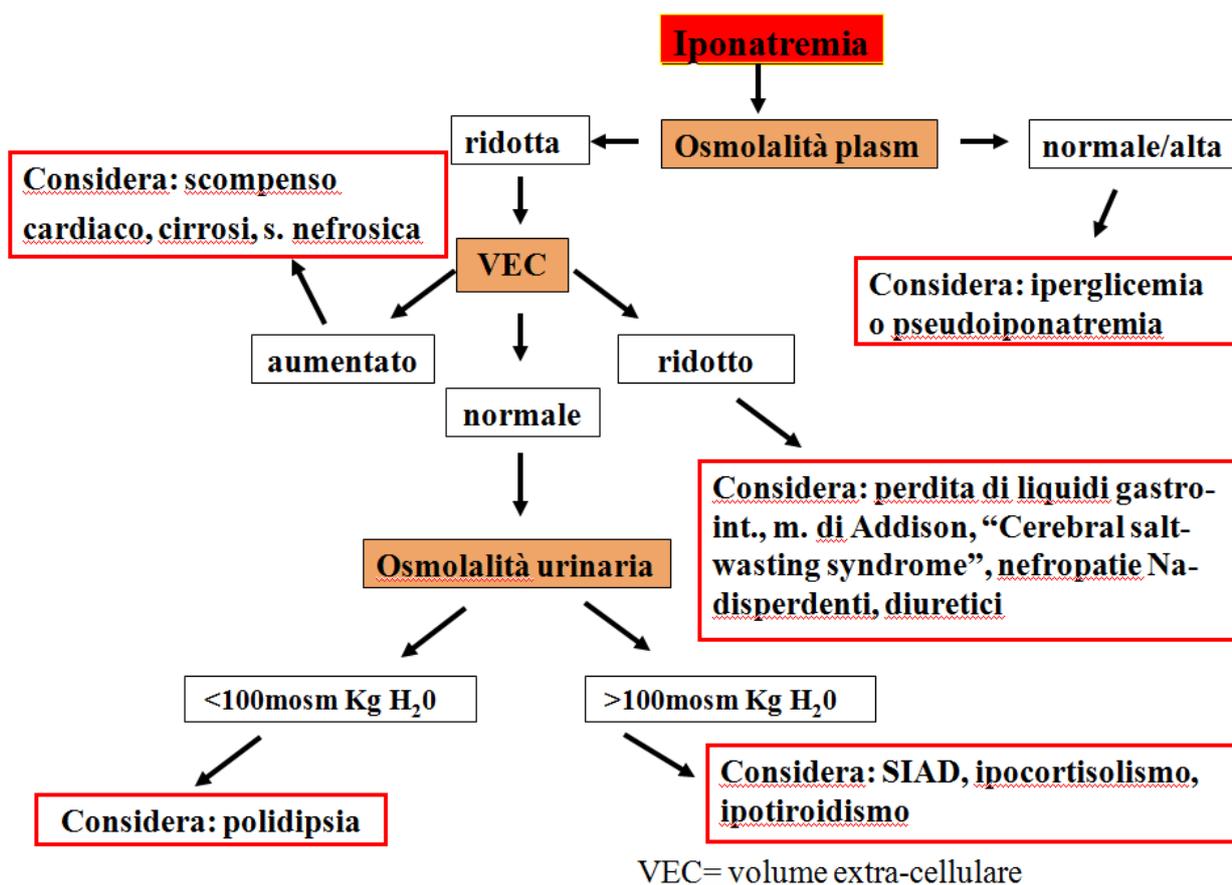
MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELL'IPONATREMIA SINTOMATICA ^(18,19)

COMPLICANZE DELL'IPONATREMIA

- Aumentato rischio di cadute ⁽²⁷⁾
- Aumentato rischio di fratture ⁽²⁸⁾
- Aumentato rischio di osteoporosi ⁽²⁹⁾
- Aumentato rischio di mortalità intra-ospedaliera ^(30,31)

3.8 DIAGNOSI

Per la diagnosi si può far riferimento all'algoritmo seguente (32):



SIAD CRITERI DIAGNOSTICI MAGGIORI

La SIAD è la forma di iponatremia ipotonica euvolemica più frequente nel paziente affetto da neoplasia, interessando l'1–2% dei pazienti oncologici. ⁽³³⁾ Inoltre, in presenza di iponatremia nel paziente neoplastico, la SIAD ne rappresenta la causa nel 30% dei casi. ⁽³³⁾

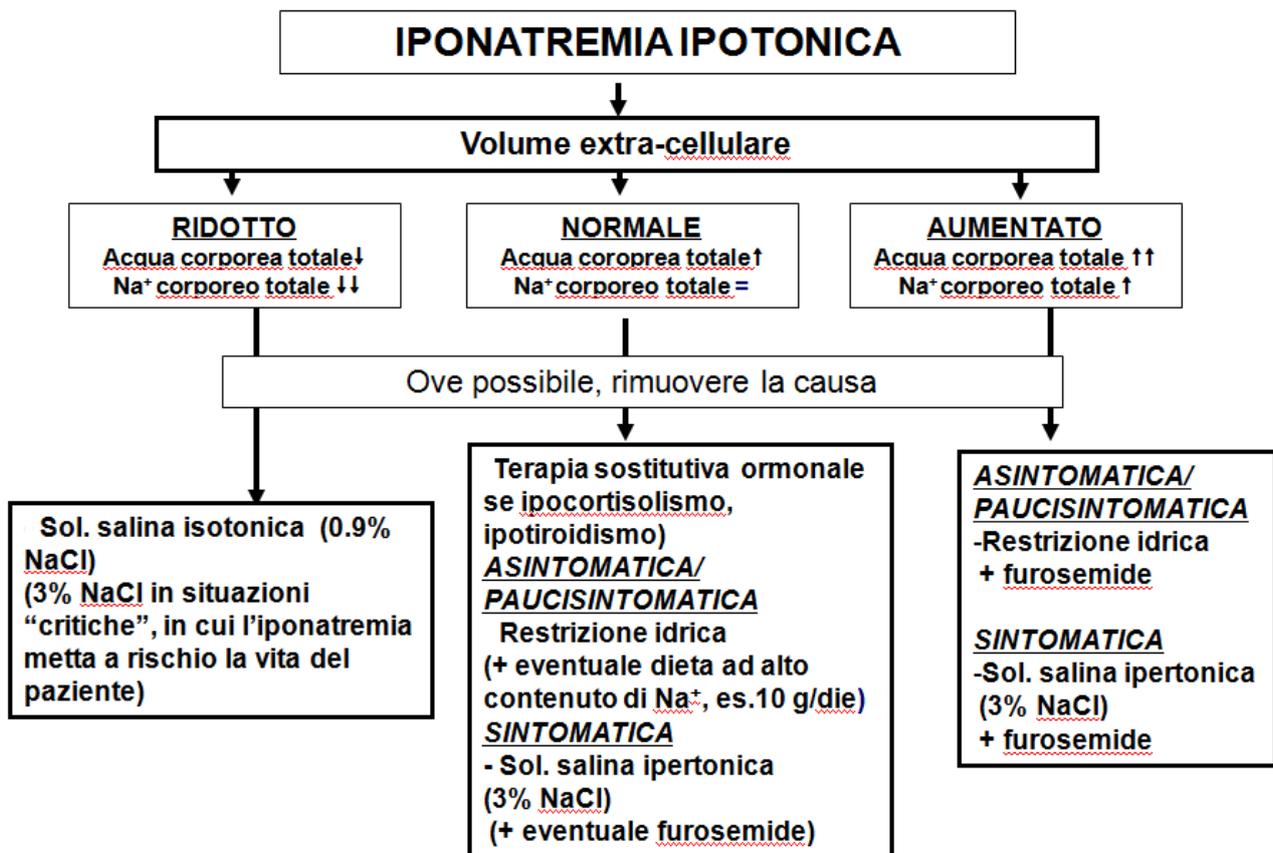
Per la diagnosi di SIAD sono stati identificati i seguenti criteri diagnostici maggiori ^(21,34,35):

1. Iponatremia ipotonica (<275 mOsm/kg)
2. "Inappropriata" osmolalità urinaria (>100 mOsm/kg H₂O)
3. Eliminazione urinaria di Na⁺ >30 mEq/L con normale assunzione di Na⁺ e H₂O
4. Clinicamente euvolemia (assenza di edemi o segni di deplezione volume)
5. Normale funzione renale, surrenalica, tiroidea
6. No uso di diuretici nella settimana precedente il riscontro.

3.9 TRATTAMENTO

Considerata la mancata disponibilità di studi clinici analitici nei pazienti oncologici a supporto dei dati presenti in letteratura, le seguenti raccomandazioni relative al trattamento sono da considerarsi basate sull'opinione dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle stesse (livello di evidenza 4) e/o su disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi (livello di evidenza 3), pertanto con GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE D.

La gestione terapeutica per l'iponatremia ipotonica in era pre-antagonisti recettoriali del recettore V2 dell'ADH (vaptani) prevedeva quanto segue ^(19, 32,34).



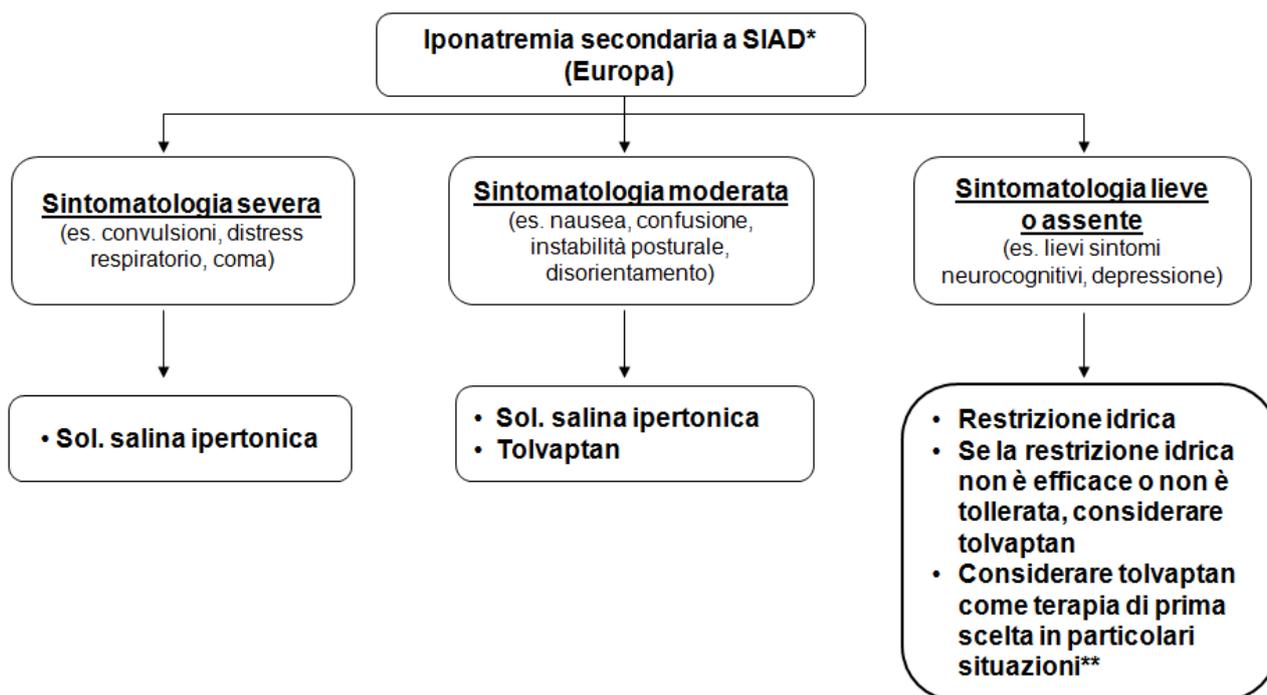
La valutazione del volume extra-cellulare di solito si basa sulla valutazione clinica del paziente.

Relativamente all'utilizzo dell'urea per il trattamento dell'iponatremia, specialmente in caso di SIAD, esso è stato proposto negli anni '80. ^(33, 34) L'urea è capace di aumentare l'eliminazione dell'acqua libera da parte del rene. Il dosaggio dell'urea, nei pazienti con SIAD, va dai 15 ai 30 g/die per via orale dopo un pasto in una o due dosi. ⁽³⁶⁾ Benchè in alcuni studi sia riportata l'efficacia dell'urea nel normalizzare la sodiemia, l'ipercorezione con l'insorgenza di ipernatremia è stata descritta non di rado, negli stessi studi. L'entità dell'incremento del sodio sierico, infatti, non è facilmente prevedibile con l'assunzione di urea in quanto determinata anche dallo stato di idratazione del paziente e dall'osmolalità urinaria. Pertanto, l'urea, dovrebbe essere considerata in principio in assenza di efficacia della restrizione idrica o quando questa non sia fattibile. ⁽³⁷⁾

In uno studio prospettico condotto su pazienti con tumore polmonare a piccole cellule con SIAD, il tolvaptan è stato in grado di correggere e successivamente stabilizzare i livelli di sodio sierico, consentendo agli stessi di ricevere la chemioterapia senza alcun ritardo. Inoltre, il tolvaptan riduce il rischio di iponatremia conseguente alla stessa chemioterapia. ^(38,39)

Dopo l'introduzione del tolvaptan (primo e finora unico vaptano validato da EMA ed AIFA in EUROPA per il trattamento dell'iponatremia secondaria a SIAD), in aggiunta alle terapie "tradizionali" si può considerare, quindi, il trattamento con questo farmaco nelle condizioni di sintomatologia lieve o moderata (figura seguente). ^(30,32,35)

La durata del trattamento per l'iponatremia dipende in gran parte dalla causa. Nell'iponatremia indotta da farmaci, l'alterazione elettrolitica viene di solito ripristinata entro pochi giorni dalla cessazione del farmaco coinvolto. Al contrario, nei tumori che secernono ADH, l'iponatremia richiede, di solito, una terapia più lunga e imprevedibile, che dipende anche dalla risposta ai trattamenti anti-tumorali. ⁽⁴⁰⁾ L'iponatremia deve essere pertanto attentamente considerata e corretta nei pazienti oncologici, preferibilmente evitando severe restrizioni di liquidi o farmaci che possono aumentare la nausea (urea), tenendo conto che la normalizzazione dei livelli di sodio è stata correlata positivamente con la prognosi e con la riduzione della durata della degenza ospedaliera. ^(39,40,41,42,43,44,45,46,47,48)



* Altre opzioni, inclusi diuretici dell'ansa, o sospensione di farmaci che possono indurre iponatremia possono essere considerate caso per caso. Un trattamento specifico della condizione che ha causato iponatremia dovrebbe essere avviato quando possibile.

** Ad es. in pazienti iponatremici che devono essere sottoposti a procedure chirurgiche o a chemioterapia.

PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE SALINA AL 3%:

Se si tolgono a 500 ml S.F. (0.9%) 100 ml e si aggiungono 10 fiale da 10 ml di salina ipertonica 11.7%, si hanno 500 ml di soluzione al 3% NaCl.

FORMULA PER IL CALCOLO DELLA VELOCITA' DI INFUSIONE DELLA SOL. SALINA (18):

$$\text{Variazione del Na}^+ \text{ sierico dopo 1 L di sol} = \frac{\text{Na}^+ \text{ infuso} - \text{Na}^+ \text{ sierico}}{\text{acqua corporea tot.} + 1}$$

¹513 mmol/L se salina ipert. al 3% NaCl, 154 mmol/L se salina isotonica (0.9% NaCl)

²peso corporeo x 0.6/0.5 in adulti di sesso maschile/femminile, peso corporeo x 0.5/0.45 in anziani di sesso maschile/femminile.

CALCOLO VELOCITA' INFUSIONE SOL. SALINA 3% (METODO SEMPLIFICATO):

La velocità di infusione può essere calcolata tenendo conto che 1.2 ml per ogni kg di peso corporeo aumenta la sodiemia di circa 1 mmol/L.

Es. in un pz di 70 kg si vuole aumentare la sodiemia di 0.5 mmol/L/h: $1.2 \times 70 = 84$ ml/h (aumento 1 mmol/L/h). Se si vuole aumento di 0.5 mmol/L/h: $84/2 = 42$ ml/h.

Una regola generale da tenere presente è che l'iponatremia deve essere corretta lentamente, per evitare il rischio di danno cerebrale dovuto ad una correzione troppo aggressiva. Un'iniziale velocità di correzione, maggiore rispetto alla norma va riservata alle forme acute con sintomatologia severa in cui vi sia un concreto rischio di morte per il paziente. Comunque anche in queste forme un aumento iniziale della natremia di 4-6 mmol/L è sufficiente a contrastare efficacemente le più gravi manifestazioni cliniche ed a ridurre marcatamente la pressione intracranica.

In ogni situazione di iponatremia è comunque opportuno limitare la velocità di correzione della natremia ad 8 mmol/L in 24 ore; tale limite dovrebbe essere ridotto a 4-6 mmol/L in 24 ore in pazienti ad elevato rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica (es. in pazienti con storia di alcoolismo, malnutrizione, malattia epatica in stato avanzato, con concomitante ipopotassiemia, o con concentrazioni sieriche di $\text{Na}^+ < 105$ mmol/L). Tenere presente che i pazienti con iponatremia cronica (insorta da più di 48 ore) sono in principio esposti ad un maggior rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica rispetto a quelli con iponatremia acuta. ⁽²¹⁾

Per tenere sotto controllo la velocità di correzione, occorre monitorizzare ad intervalli regolari la natremia, almeno una volta ogni 4 ore.

RESTRIZIONE IDRICA:

Una norma utilizzabile prevede che l'introito giornaliero massimo di liquidi sia pari alla diuresi delle 24 ore precedenti - 500 ml.

TOLVAPTAN:

Somministrazione orale (compresse da 15 e 30 mg), una volta al giorno (picco concentrazione plasmatica dopo 2 h, emivita circa 8 ore), preferibilmente al mattino indipendentemente dai pasti.

I pazienti in terapia con tolvaptan possono e devono bere in risposta alla sete.

La dose può essere aumentata gradualmente (ad intervalli >24 h fino ad un massimo di 60 mg/die) per raggiungere la correzione della natremia desiderata.

Nella fase di titolazione della dose, a causa della necessità di uno stretto monitoraggio della natremia e della volemia, il tolvaptan deve essere somministrato in regime di ricovero ospedaliero.

TOLVAPTAN E EPATOTOSSICITA':

si riporta a seguire riassunto della nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) 20 maggio 2013:

Ulteriori informazioni che interessano la sicurezza

- Nel tempo trial, condotto per un'indicazione diversa [malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD)] da quella per la quale il farmaco è attualmente approvato in Europa, "3 pazienti trattati con tolvaptan hanno sviluppato aumenti significativi (>3 volte il limite superiore della norma [ULN]) dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica, con concomitanti aumenti clinicamente significativi (>2 volte l'ULN) della bilirubina totale sierica. Dopo l'interruzione del trattamento i 3 pazienti sono migliorati." ⁽⁴⁹⁾
- In tale studio la **dose giornaliera massima** somministrata di tolvaptan (90 mg al mattino e 30 mg il pomeriggio) era **maggiore della dose** giornaliera massima di 60 mg **approvata in Italia** per il trattamento dell'iponatremia.
- Un gruppo esterno di esperti epatologi ha valutato questi 3 casi come probabilmente o molto probabilmente provocati da tolvaptan.
- In altri studi clinici su tolvaptan, compresi quelli a supporto dell'indicazione approvata, non è stata osservata un'incidenza maggiore di danno epatico rispetto al placebo. ⁽⁵⁰⁾
- Tuttavia, questi dati non sono sufficienti per escludere la possibilità che i pazienti che assumono tolvaptan per l'uso approvato come trattamento dell'iponatremia secondaria a SIAD presentino potenzialmente un maggior rischio di sviluppare danno epatico.
- I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti tempestivamente nei pazienti in terapia con tolvaptan che riferiscono sintomi che possono indicare danno epatico, compresi stanchezza, anoressia, fastidio all'addome superiore destro, urina di colore scuro o ittero.
- In caso di sospetto danno epatico, l'assunzione di tolvaptan deve essere interrotta immediatamente, deve essere avviato un opportuno trattamento e devono essere effettuate indagini per determinare la probabile causa.
- La terapia con tolvaptan non va ripresa a meno che la causa del danno epatico osservato sia definita con certezza come non correlata al trattamento con tolvaptan. ⁽⁵¹⁾

3.10 Bibliografia

1. Masilamani S, Kim GH, Mitchell C et al. *Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney*. Journal of Clinical Investigation 1999; 104: R19–R23.
2. Schneider EG, Radke KJ, Ulderich DA & Taylor Jr. RE. *Effect of osmolality on aldosterone secretion*. Endocrinology 1985; 116: 1621–1626.
3. Hall JE, Granger JP, Smith Jr. MJ & Premen AJ. *Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone 'escape'*. Hypertension 1984; 6: 1183–1192
4. Robertson GL. Posterior pituitary. In Felig P, et al. (eds) *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1995, pp 385–432.
5. Knepper MA. *Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin*. American Journal of Physiology 1997; 272: F3–F12.)
6. Adroguè HJ and Madias EN, *Hypernatremia*. N Eng J Med 342: 1493–1499, 2000.

7. McDowell ME, Wolf AV, Steer A. *Osmotic volumes of distribution; idiogenic changes in osmotic pressure associated with administration of hypertonic solutions*. Am J Physiol (1955)180: 545–558.
8. Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD et al. *Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia*. Am J Physiol (1987)252: F661–F669
9. Pfennig CL, et al. *Sodium disorders in the emergency department: a review of hyponatremia and hypernatremia*. Emerg Med Pract. 2012;14(10):1–26.
10. Reynolds RM, et al. *Disorders of sodium balance*. BMJ. 2006;332(7543):702–705.
11. Kahn A, et al. *Controlled fall in natremia and risk of seizures in hypertonic dehydration*. Intensive Care Med. 1979;5(1):27–31.
12. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. *A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis*. Support Care Cancer. 2000 May; 8(3): 192-7.
13. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. *Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients*. Oncologist. 2012; 17(6): 756-65.
14. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. *Hyponatremia is hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes*. Am J Kidney Dis. 2012;59(2):222-228.
15. Ghali JK. *Mechanisms, risks, and new treatment options for hyponatremia*. Cardiology. 2008; 111(3): 147-57.
16. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G et al *Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis*. PLoS One (2013) 8(12):e80451
17. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M et al *The economic burden of hyponatremia: systematic review and meta-analysis*. Am J Med. (2016) 129(8):823e4–835e4 Sorensen JB, Anderson MK, Hansen HH. *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease*. J Intern Med 1995;238:97-110.
18. Adrogue HJ, Madias NE (2000) *Hyponatremia*. N Engl J Med 342(21):1581–1589
19. Ellison DH, et al. *Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis*. N Engl J Med., 2007, 356:2064-72.
20. Rondon-Berrios H, Berl T. *Vasopressin receptor antagonists: characteristics and clinical role*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab (2016) 30(2):289–303.
21. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH et al. *Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations*. Am J Med (2013) 126(10 Suppl 1):S1–S42.
22. Spasovski G, Vanholder R, Allohio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al. *Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia*. Nephrol Dial Transplant (2014) 29(Suppl 2):i1–i39.
23. Grohé C, Berardi R, Burst V. *Hyponatraemia--SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms*. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Oct;96(1):1-8.
24. Feldman BJ1, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WL, Gitelman SE. *Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis*. N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1884-90.
25. Modificata da Liamis G, et al. *A review of drug-induced hyponatremia*. Am J Kidney Dis. 2008, 52: 144-153.
26. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M, Morgese F, Torniai M, Savini A, Fiordoliva I, Onofri A, Pistelli M, Taccaliti A, Cascinu S. *Risk of Hyponatraemia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials*. PLoS One. 2016;11(5):e0152079.
27. Renneboog et al. *Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits*. Am J Med. 2006, 119: 71.e1-71.e8.

28. Kinsella et al. *Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence*. Clin J Am Soc Nephrol. 2010, 5: 275-280.
29. Verbalis et al. *Hyponatremia-induced osteoporosis*. J Bone Miner Res. 2010, 25:554-563.
30. Parenti et al. *A case of hyponatremia caused by central hypocortisolism*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007, 3:369-375.
31. Corona et al. *Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis*. PloS One, 2013, 8(12):e80451.
32. Glover DJ, Glick JH *Metabolic oncologic emergencies*. CA Cancer J Clin (1987) 37(5):302–320 21. Silverman P, Distelhorst CW *Metabolic emergencies in clinical oncology*. Semin Oncol (1989) 16(6):504–515 22. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ *A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis*. Support Care Cancer (2000) 8(3):192–197.
33. Bartter FC e Schwartz WB. *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*. Am J Med 1967, 42: 790–806.
34. Schrier RW. *Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration*. J Am Soc Nephrol. 2006, 17:1820–1832.
35. Peri A, Grohé C, Berardi R, Runkle I. *SIADH: differential diagnosis and clinical management*. Endocrine. 2017;55(1):311-319.
36. Sterns RH, Silver SM, Hix JK *Urea for hyponatremia?* Kidney Int (2015) 87(2):268–270 26. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, Mockel J *Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy*. JAMA (1982) 247(4):471–474.
37. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, Mockel J *Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy*. JAMA (1982)247(4):471–474.
38. Petereit C, Zaba O, Teber I, Luders H, Grohe C. *A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan*. BMC Pulm Med (2013) 13:55 30.
39. Peri A. *Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology*. J Clin Endocrinol Metab. 2013, 98:1321-32.
40. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. *SIAD: practical recommendations for diagnosis and management*. J Endocrinol Invest (2016) 39(9):991–100.
41. Verbalis JG. *Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*. Endocrinol Nutr (2010) 57(Suppl 2):30–40 31.
42. Berardi R, Caramanti M, Castagnani M, Guglielmi S, Marcucci F, Savini A et al. *Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patients*. Support Care Cancer (2015) 23(10):3095–3101.
43. Sbardella E, Isidori AM, Arnaldi G, Arosio M, Barone C, Benso A, Berardi R, Capasso G, Caprio M, Ceccato F, Corona G, Della Casa S, De Nicola L, Faustini-Fustini M, Fiaccadori E, Gesualdo L, Gori S, Lania A, Mantovani G, Menè P, Parenti G, Pinto C, Pivonello R, Razzore P, Regolisti G, Scaroni C, Trepiccione F, Lenzi A, Peri A; the: Fluid and Electrolyte Disorders Club of the Italian Society of Endocrinology; Italian Society of Nephrology; and Italian Association of Medical Oncology. *Approach to hyponatremia according to the clinical setting: Consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Nephrology (SIN), and Italian Association of Medical Oncology (AIOM)*. J Endocrinol Invest. 2018 Jan;41(1):3-19.
44. Tzoulis P, Carr H, Bagkeris E, Bouloux PM. *Improving care and outcomes of inpatients with syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD): a prospective intervention study of intensive endocrine input vs. routine care*. Endocrine. 2017 Feb;55(2):539-546.
45. Berardi R, Santoni M, Newsom-Davis T, Caramanti M, Rinaldi S, Tiberi M, Morgese F, Torniai M, Pistelli M, Onofri A, Bower M, Cascinu S. *Hyponatremia normalization as an independent prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line therapy*. Oncotarget. 2017;8(14):23871-23879.

46. Fiordoliva I, Meletani T, Baleani MG, Rinaldi S, Savini A, Di Pietro Paolo M, Berardi R. *Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications*. Ther Adv Med Oncol. 2017 Nov;9(11):711-719.
47. Berardi R, Antonuzzo A, Blasi L, Buosi R, Lorusso V, Migliorino MR, Montesarchio V, Zilembo N, Sabbatini R, Peri A. *Practical issues for the management of hyponatremia in oncology*. Endocrine. 2018 Feb 7.
48. Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, Grohè C, Santoni M, Morgese F, Torniai M, Savini A, Fiordoliva I, Cascinu S. *Hyponatremia in cancer patients: Time for a new approach*. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Jun;102:15-25.
49. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators. *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2407-18.
50. Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, Chiodo J 3rd, Zhou W, Glaser LA, Czerwiec FS. *Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials*. Cancer Med. 2017 Apr;6(4):723-729.
51. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140619128911/anx_128911_it.pdf

4 IL CALCIO

Il calcio (Ca) è uno ione principalmente extracellulare; più del 99% si trova nello scheletro che costituisce una riserva necessaria per mantenere la normale concentrazione di calcio nel liquido extracellulare (LEC). Il calcio è presente in tre forme: il 50% è in forma ionizzata, l'unica metabolicamente attiva; la rimanente quota forma legami ionici con proteine (principalmente l'albumina e le immunoglobuline) o complessi labili con ioni fosfato, citrato, solfato. I livelli plasmatici di calcio variano da 8,5 mg/dl a 10,5 mg/dl (2,1-2,5 mmol/L). Cambiamenti delle concentrazioni delle proteine sieriche modificano direttamente le concentrazioni del calcio totale ematico sebbene la concentrazione del calcio ionizzato rimanga normale. Anche l'acidosi modifica il calcio ionizzato riducendo il suo legame con le proteine. A causa del ruolo fondamentale svolto in un'ampia varietà di funzioni cellulari come nell'attività neuromuscolare, nella secrezione e nella trasduzione del segnale, la concentrazione del calcio ionizzato nel LEC deve essere mantenuta in un intervallo ristretto. In condizioni normali questa concentrazione viene controllata regolando la velocità di passaggio del calcio attraverso gli epitelii intestinali e renale. Questa regolazione si realizza principalmente attraverso la modulazione dei livelli ematici degli ormoni PTH e 1,25(OH)₂D inseriti in circuiti di feedback.

4.1 IPERCALCEMIA

4.2 CAUSE

PTH-mediata
Iperparatiroidismo primario (sporadico)
Familiare
MEN-I e -IIa
FHH
Iperparatiroidismo familiare isolato
Iperparatiroidismo terziario (ins. renale)
PTH-indipendente
Ipercalcemia maligna
PTHrp
Attivazione della 1 alpha-idrossilasi extrarenale (aumentato calcitriolo)
Metastasi osteolitiche e citokine locali

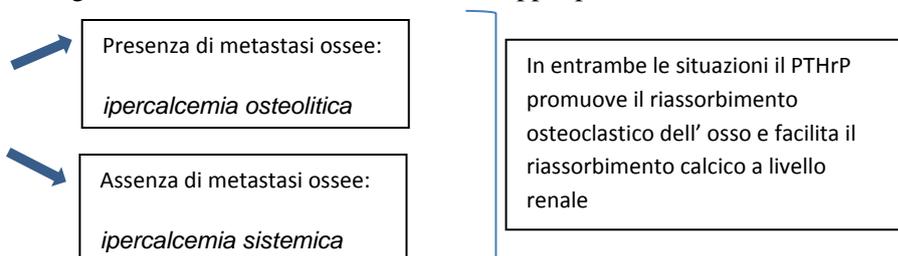
Intossicazione da Vitamina D
Disordini granulomatosi cronici
Attivazione della 1 alpha-idrossilasi extrarenale (aumentato calcitriolo)
Iatrogena
Diuretici tiazidici
Litio
Eccessiva Vitamina A
Teofillina
Miscellanea
Ipertiroidismo
Acromegalia
Feocromocitoma
Insufficienza surrenalica
Immobilizzazione
Nutrizione parenterale

Tabella 1: cause di ipercalcemia.

MEN: multiple endocrine neoplasia; FHH: familial hypocalciuric hypercalcemia; PTHrp: parathyroid hormone-related peptide.

Adattata da: Khairallah W, et al. Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient previously treated with lithium. Nat Clin Pract Nephrol 2007.

- Circa il 10-15% dei pazienti con diagnosi di tumore in fase avanzata sviluppa ipercalcemia⁽¹⁾
- Può svilupparsi ⁽²⁾



Neoplasie associate più frequentemente ad ipercalcemia	
Carcinoma mammario ⁽³⁾	> 20%
Neoplasia squamosa polmonare ⁽²⁾	20%
Carcinoma renale ⁽⁴⁾	20%
Carcinoma uroteliale a cellule di transizione ⁽⁵⁾	5%
Neoplasie ginecologiche ⁽⁶⁾	5%
Mieloma multiplo ⁽³⁾	40-50%
Tumori testa-collo e carcinoma esofageo ⁽⁴⁾	5%

Tabella 2: Neoplasie più frequentemente associate ad insorgenza di ipercalcemia

Metastasi osteolitiche:
Carcinoma mammario
Mieloma multiplo
Linfoma
Leucemia
Ipercalcemia sistemica (PTHrP):
Carcinoma squamocellulare
Carcinoma renale
Carcinoma della vescica
Carcinoma mammario
Carcinoma ovarico
Linfoma Non-Hodgkin
CML
Leucemia
Linfoma

1,25-diidrossivitamina D:
Linfoma (Non-Hodgkin, Hodgkin)
Disgerminoma ovarico
Secrezione ectopica di PTH:
Carcinoma ovarico
Carcinoma polmonare
Carcinoma papillare della tiroide
Rabdomiosarcoma
Neoplasia pancreatica

Tabella 3: eziologia dell'ipercalcemia maligna

L'identificazione dell'eziologia sottostante all'ipercalcemia è essenziale per determinarne il trattamento.

4.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Segni e sintomi frequentemente associati ad ipercalcemia includono nausea, anoressia, stipsi, poliuria, disidratazione, confusione, delirio, coma, accorciamento del tratto QT, allungamento dell'intervallo PR, aritmie atriali e ventricolari ⁽⁷⁾. Spesso l'insorgenza di tale quadro può essere subdola.

La severità dei sintomi non sempre è correlata al grado di ipercalcemia, ma spesso riflette la rapidità d'insorgenza.

4.4 DIAGNOSI

Esami di laboratorio

Interpretazione dei livelli di calcio

- Il calcio sierico è parzialmente legato alle proteine per cui si raccomanda di *correggere sempre i livelli sierici del calcio in funzione dell'albuminemia:*

CALCIO CORRETTO (mg/dL): $\text{calcio sierico (mg/dL)} + 0,8 * (4 - \text{albumina del paziente})$

CALCIO CORRETTO (mmol/L): $\text{calcio sierico (mmol/L)} + 0,02 * (40 - \text{albumina misurata g/L})$

- In alternativa si può misurare il calcio ionizzato

IPERCALCEMIA: calcio corretto > 2,6 mmol/L – 12 mg/dL o calcio ionizzato > 1,25 mmol/L

CLASSIFICAZIONE ⁽⁸⁾

Lieve	Moderata	Severa
<12mg/dL	12-14mg/dL	> 14 mg/dL
<3 mmol/l	3- 3,5 mmol/l	> 3,5 mmol/l
Spesso asintomatica, solitamente non richiede una correzione in acuto	Può essere ben tollerata, ma può divenire sintomatica se l'aumento della calcemia è rapido così da richiedere un intervento tempestivo	Sempre sintomatica, richiede un intervento urgente per l'alto rischio di aritmie e coma ⁽⁹⁾

Tabella 4: Classificazione dell'ipercalcemia maligna

- In alcune situazioni è utile effettuare altri test laboratoristici selezionati:
 - Concentrazione del BUN e creatinina (al fine di monitorare la funzione renale)
 - Paratormone immunoreattivo (iPTH): l'iPTH è aumentato nelle malattie della paratiroide mentre è tipicamente basso o non misurabile nell'ipercalcemia maligna
 - l'Ormone relato alla paratiroide (rPTH) se disponibile
 - 1,25 di-idrossi-vitamina D nei pazienti con neoplasie ematologiche
 - concentrazione sierica di fosfato e magnesio. ⁽¹⁰⁾
- Monitoraggio elettrocardiografico per la possibile comparsa di alterazioni:
 - prolungamento dell'intervallo PR, allargamento del complesso QRS, accorciamento del tratto QT, ampiezza dell'onda T, bradicardia. ⁽¹¹⁾

Eziologia	PTH	PTHrP	1,25(OH) ₂ D	25(OH)D	Fosforo
PTHrP mediata	Basso	Alto	Basso o normale	Qualsiasi valore	Basso
1,25(OH) ₂ D mediata	Basso	Basso	Alto	Basso o normale	Basso
PTH mediata	Alto	Alto	Alto	Basso o normale	Basso
Intossicazione da Vitamina D	Basso	Basso	Alto	Alto	Normale o alto

Tabella 5: Valori ematici di laboratorio associati a specifiche cause di ipercalcemia maligna
1,25(OH)₂D, 1,25-diidrossi-vitamina D; 25(OH)D, 25-idrossi- vitamina D; PTH, ormone paratiroideo; PTHrP, peptide relato all'ormone paratiroideo.

4.5 TRATTAMENTO

Il trattamento della neoplasia sottostante ad un'ipercalcemia maligna è sempre il primo step da percorrere, ove possibile. E' inoltre importante rivedere attentamente la terapia del paziente cercando di interrompere le terapie che possono peggiorare l'ipercalcemia come la vitamina D, diuretici tiazidici e il Litio. ⁽¹²⁾

In sostanza, tutti i pazienti con ipercalcemia maligna hanno un aumentato riassorbimento osseo e un aumento del riassorbimento tubulare renale di calcio. Pertanto, la terapia medica dovrebbe inibire il riassorbimento osseo e promuovere l'escrezione di calcio renale. Inoltre ridurre il riassorbimento di calcio a livello intestinale è importante anche nei pazienti con aumentata la produzione extrarenale di 1,25(OH)₂D.

Raccomandazione 1: La gestione dell'ipercalcemia maligna dovrebbe includere il trattamento delle cause reversibili ed ove possibile essere in accordo con gli obiettivi globali di cura.

Il trattamento dovrebbe prendere in considerazione i potenziali benefici e l'invasività della terapia, lo stadio di malattia e le preferenze del paziente.

L'urgenza del trattamento dipende dalla severità dell'ipercalcemia e dei sintomi correlati che andrebbero individuati e trattati precocemente. ⁽¹¹⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 3; GRADO DI RACCOMANDAZIONE D)

Raccomandazione 2: L'educazione del paziente e del caregiver nel riconoscimento precoce dei segni e sintomi dell'ipercalcemia è fondamentale per l'individuazione dell'aumento in acuto dei livelli sierici di calcio. ⁽¹³⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 3; GRADO DI RACCOMANDAZIONE D)

Raccomandazione 3: REIDRATAZIONE E UTILIZZO DI FUROSEMIDE. Un'adeguata idratazione riduce i livelli di calcio sierico in media di 0,25 mmol per litro. ⁽¹⁴⁾

La re-idratazione con 2-3 L di soluzione salina isotonica/die è raccomandata unitamente al monitoraggio dei livelli di elettroliti.

La maggior parte dei pazienti con diagnosi di ipercalcemia sono disidratati a causa della poliuria calcio-indotta e della deprivazione fluida dovuta alla nausea: l'idratazione dovrebbe cominciare per via parenterale a 100 /120 ml/h o per via sottocutanea a seconda del quadro cardiologico del paziente. ⁽¹⁵⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 1; GRADO DI RACCOMANDAZIONE A).

Occorre essere cauti nel somministrare soluzione isotonica in pazienti con scompenso cardiaco congestizio o anuria, in quanto potrebbe verificarsi un sovraccarico di fluidi. Si può prendere in considerazione l'utilizzo di furosemide sebbene l'efficacia globale risulti limitata e potrebbe aumentare la disidratazione e la perdita di liquidi. Si riserva pertanto il trattamento con furosemide per pazienti con scompenso cardiaco e in cui è necessario aumentare la diuresi. Nel caso in cui venga utilizzato furosemide è importante monitorare ed eventualmente correggere i valori di potassio e fosforo. ⁽²⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 3; GRADO DI RACCOMANDAZIONE D)

Raccomandazione 4: MOBILIZZAZIONE E DIETA. La mobilizzazione rallenta la perdita di calcio osseo dovuta all'immobilità. Una dieta a basso contenuto di calcio ai fini di un controllo dell'ipercalcemia causata da elevati livelli di 1,25(OH)D₃ non è consigliata nell'ambito di un trattamento palliativo in quanto potrebbe peggiorare lo stato di malnutrizione del paziente. ⁽¹⁰⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 3; GRADO DI RACCOMANDAZIONE D)

Raccomandazione 5: TRATTAMENTO CON STEROIDI. I corticosteroidi potrebbero diminuire i livelli di calcio nella misura in cui abbiano un effetto antitumorale e nei pazienti in cui l'ipercalcemia è associata con

un'aumentata sintesi di vitamina D (sarcoidosi).⁽¹⁶⁾ Sono indicati nel caso in cui i bifosfonati non siano facilmente accessibili o dove coesistano altre motivazioni (nausea o dolore) che ne giustifichino l'utilizzo. I dosaggi giornalieri consigliati sono indicati nella tabella 6.⁽¹⁷⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 2; GRADO DI RACCOMANDAZIONE D)

Prednisone	40-100 mg /die
Idrocortisone	100-400 mg/ die
Desametasone	4 mg

Tabella 6: dosaggi giornalieri di corticosteroidi consigliati per il trattamento dell'ipercalemia

Raccomandazione 6: TRATTAMENTO CON CALCITONINA. La calcitonina riduce i livelli di calcemia grazie ad un'aumentata escrezione renale e diminuendone il riassorbimento osseo attraverso l'interferenza con la funzione osteoclastica.⁽¹⁸⁾

Dosaggio: 4 UI/kg i.m o s.c.. A tali dosaggi le concentrazioni sieriche di calcio diminuiscono di massimo 1-2 mg/dL (0,3- 0,5 mmol/L) entro 4-6 ore.

L'efficacia della calcitonina è limitata alle prime 48 ore per cui è indicata maggiormente per pazienti sintomatici la cui calcemia sia > 14 mg/L (3,5 mmol/L) ed in combinazione con l'idratazione e i bifosfonati.⁽¹⁹⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 1; GRADO DI RACCOMANDAZIONE A).

Raccomandazione 7: TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI (BF). I BF inibiscono il rilascio di calcio interferendo con il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.⁽²⁰⁾ Tutti i BF sono più efficaci della calcitonina e della reidratazione nell'ipercalemia da moderata a severa, raggiungendo il massimo effetto nell'arco di due giorni; sono pertanto utilizzati unitamente alla supplementazione fluida con o senza calcitonina, che riduce le concentrazioni di calcio più rapidamente.⁽²¹⁾

Tra i BF tutt'oggi disponibili per il trattamento dell'ipercalemia maligna (pamidronato, acido zoledronico, ibandronato, clodronato e etidronato), l'acido zoledronico (ZA) e il pamidronato sono gli agenti più utilizzati; in particolare l'acido zoledronico è preferito agli altri agenti in quanto più potente e più rapido nella somministrazione (15 minuti).⁽²²⁾

L'utilizzo ripetuto di BF per via parenterale è associato ad un aumentato rischio di osteonecrosi della mandibola, sebbene questo sia un dato di limitata rilevanza nel management dell'ipercalemia maligna in quanto rappresenta una complicanza a lungo termine di questi agenti.⁽²³⁾

Pamidronato. Numerosi studi osservazionali ed alcuni studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia dell'utilizzo del pamidronato endovenoso nel trattamento dell'ipercalemia dovuta all'eccessivo riassorbimento osseo.⁽²⁴⁾ La risposta è ottenuta a 90 mg ev, sebbene la dose iniziale possa variare in base ai livelli di calcio ematico: 60 mg se le concentrazioni calciche sono inferiori o uguali a 13,5 mg/dL (3-3,4 mmol/L) e 90 mg per livelli superiori. La concentrazione sierica di calcio comincia a diminuire entro uno o due giorni. Il pamidronato è ben tollerato, con una bassa incidenza di febbre come effetto collaterale.⁽²⁵⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 1; GRADO DI RACCOMANDAZIONE A).

Acido zoledronico. L'acido zoledronico è considerato da molti l'agente di scelta nell'ipercalemia maligna risultando superiore in potenza ed efficacia comparato al pamidronato. In un'analisi di due studi di fase III coinvolgenti 275 pazienti con ipercalemia maligna, un'unica dose di acido zoledronico (4 o 8 mg) ha dimostrato una normalizzazione delle concentrazioni di calcio nell'87% dei pazienti, comparata con il 70% per i pazienti trattati con pamidronato. In più, la durata media del controllo dei livelli di calcio era superiore nel gruppo che riceveva acido zoledronico (da 32 a 43 giorni versus 18 giorni). (LIVELLO DI EVIDENZA

1; GRADO DI RACCOMANDAZIONE A).

L'efficacia alle dosi di 4 e 8 mg risultava comparabile, ma la dose di 4 mg era raccomandata a causa della più alta incidenza di tossicità renale alla dose superiore (5,2 versus 2,3 % con 4 mg).⁽²⁶⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 1; GRADO DI RACCOMANDAZIONE A).

Raccomandazione 8: TRATTAMENTO CON DENOSUMAB. Il Denosumab inibisce il riassorbimento osseo attraverso il legame con il RANK ligando. Studi recenti hanno dimostrato come Denosumab sia superiore ad Acido Zoledronico nel ritardare o prevenire l'ipercalcemia in pazienti con neoplasia in fase avanzata incluso carcinoma mammario, altri tumori solidi e mieloma multiplo.⁽²⁷⁾ E' inoltre efficace in pazienti con ipercalcemia refrattari ai bifosfonati.⁽²⁸⁾ In un altro studio a singolo braccio, open-label, venivano arruolati 33 pazienti con ipercalcemia (>12,5 mg/dL) refrattari al trattamento con acido zoledronico e sottoposti alla somministrazione sottocutanea di 120 mg di denosumab al giorno 1,8,15 e 28 e ogni 4 settimane. Nel corso dello studio il 70% dei pazienti ottenevano una concentrazione di calcio <math><= a 11,5 \text{ mg/dL}</math>, con risposta duratura.⁽²⁹⁾ (LIVELLO DI EVIDENZA 2; GRADO DI RACCOMANDAZIONE A)

4.6 IPOCALCEMIA

I fattori che determinano la concentrazione sierica di calcio sono l'ormone paratiroideo (PTH), la vitamina D, lo stesso calcio ione e il fosfato.⁽³⁰⁾

4.7 CAUSE

Basse concentrazioni di calcio sono dovute a disordini del PTH o della vitamina D. Altre cause di ipocalcemia includono i disordini che portano ad una diminuzione della concentrazione sierica del calcio ionizzato per un deposito nei tessuti, come avviene nell'iperfosfatemia nell'ambito della sindrome da lisi tumorale.⁽³¹⁾

Altre cause di ipocalcemia nel paziente oncologico sono le metastasi scheletriche, dissezione o irradiazione del testa-collo (con conseguente abbassamento del PTH secondario a disfunzione delle paratiroidi) e l'utilizzo di bifosfonati e Denosumab, che diminuiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti; in particolare l'ipocalcemia in concomitanza con l'utilizzo di bifosfonati e Denosumab è più frequente in pazienti con deficienza di vitamina D, ipoparatiroidismo e con insufficienza renale.⁽³²⁾

Il deficit di calcio potrebbe inoltre essere mediato da alcuni agenti oncologici che spesso inibiscono il riassorbimento osseo osteoclastico:⁽³³⁾

- alcuni farmaci implicati nell'ipocalcemia includono l'axitinib, il nab-paclitaxel (con un'ipocalcemia stimata di circa il 33%), l'estramustina (ipocalcemia stimata del 20%), alte dosi di interleukina-2, basse dosi di leucovorina/5-fluorouracile e l'octreotide (ipocalcemia stimata del 20%).⁽³⁴⁾
- Trattamento delle lesioni ossee: oltre all'utilizzo dei bifosfonati e del Denosumab già citati, anche il Gallio 33 e lo Stronzio 89 possono generare fenomeni di ipocalcemia. Il Raloxifene, un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, riduce il riassorbimento osseo causando, in presenza di deficienza di Vitamina D, ipocalcemia.⁽³⁵⁾
- Trattamento con anti-EGFR: l'utilizzo di cetuximab e panitunumab possono aumentare il rischio di ipocalcemia.⁽³⁶⁾

Basso PTH (ipoparatiroidismo)
Disordini genetici
Sviluppo anormale delle paratiroidi
Sintesi alterata di PTH
Ipocalcemia autosomica dominante o ipoparatiroidismo sporadico isolato
Alterazioni post- chirurgia (tiroidectomia, paratiroidectomia, dissezione radicale del collo)
Disordini autoimmuni
Infiltrazione delle paratiroidi (granulomatosi, metastasi)
Irradiazione delle paratiroidi
Hungry bone syndrome (post paratiroidectomia)
Infezione da HIV
Alto PTH (iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia)
Resistenza alla vit. D o mancanza di vitamina D
Multiple cause
Resistenza all'ormone paratiroideo
Pseudoipoparatiroidismo
Ipomagnesemia
Disordini renali
Perdita di calcio
Iperfosfatemia
Lisi tumorale
Pancreatite acuta
Metastasi osteoblastiche (neoplasia prostatica e mammaria)
Alcalosi respiratoria acuta
Sepsi

Farmaci
Inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati, calcitonina, denosumab) specialmente in concomitanza di deficienza di vitamina D
Chemioterapia (cisplatino, 5FU, leucovorina, nab-paclitaxel)
Anticorpi monoclonali (Panitumumab, Cetuximab)
Axitinib
Cinacalcet
Chelanti del calcio (EDTA, citrato, fosfato)
Foscarnet (crea complessi intravasali col calcio)
Fenitoina (inattiva la vitamina D)
Disordini del metabolismo del magnesio
Ipomagnesemia (può ridurre la secrezione di PTH o causare resistenza al PTH)

Tabella 7: Cause di ipocalcemia nel paziente neoplastico

4.8 DIAGNOSI E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Un uso consapevole di una breve serie di dati clinici e di laboratorio è sufficiente per stabilire la base eziologica dell'ipocalcemia nella maggior parte dei pazienti oncologici: tale comprensione è indispensabile per individuare un trattamento mirato (vedi figura 1 e tabella 9).

L'obiettività può inoltre rivelare segni di tetania latente, come i segni di Chvostek e Trousseau, che sono fortemente suggestivi di ipocalcemia.

L'ipocalcemia può essere associata ad un largo spettro di manifestazioni cliniche, che vanno dall'assenza di sintomi o paucisintomaticità nell'ipocalcemia lieve, a sintomi che possono risultare fatali come crisi epilettiche, scompenso cardiaco o laringospasmo. Inoltre la velocità di sviluppo e la cronicità ne determinano la sintomatologia.

Solitamente tetano, papilledema e crisi epilettiche insorgono in pazienti che sviluppano rapidamente l'ipocalcemia, mentre cataratta, calcificazione dei gangli della base e disordini extra- piramidali sono solitamente segni di un'ipocalcemia cronica.

Acute ⁽³⁷⁾
Irritabilità neuromuscolare (tetano)
Parestesie (peri- orali e delle estremità)
Contrazioni muscolari
Segno di Trousseau
Segno di Chvostek
Crisi epilettiche
Laringospasmo
Broncospasmo
Cardiache
Prolungamento del tratto QT
Ipotensione
Scompenso cardiaco
Aritmie
Papilledema
Croniche
Calcificazioni ectopiche (gangli della base) ⁽³⁸⁾
Sintomi extrapiramidali
Parkinsonismo
Demenza
Cataratta subcapsulare ⁽³⁹⁾
Cute secca

Tabella 8: manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia

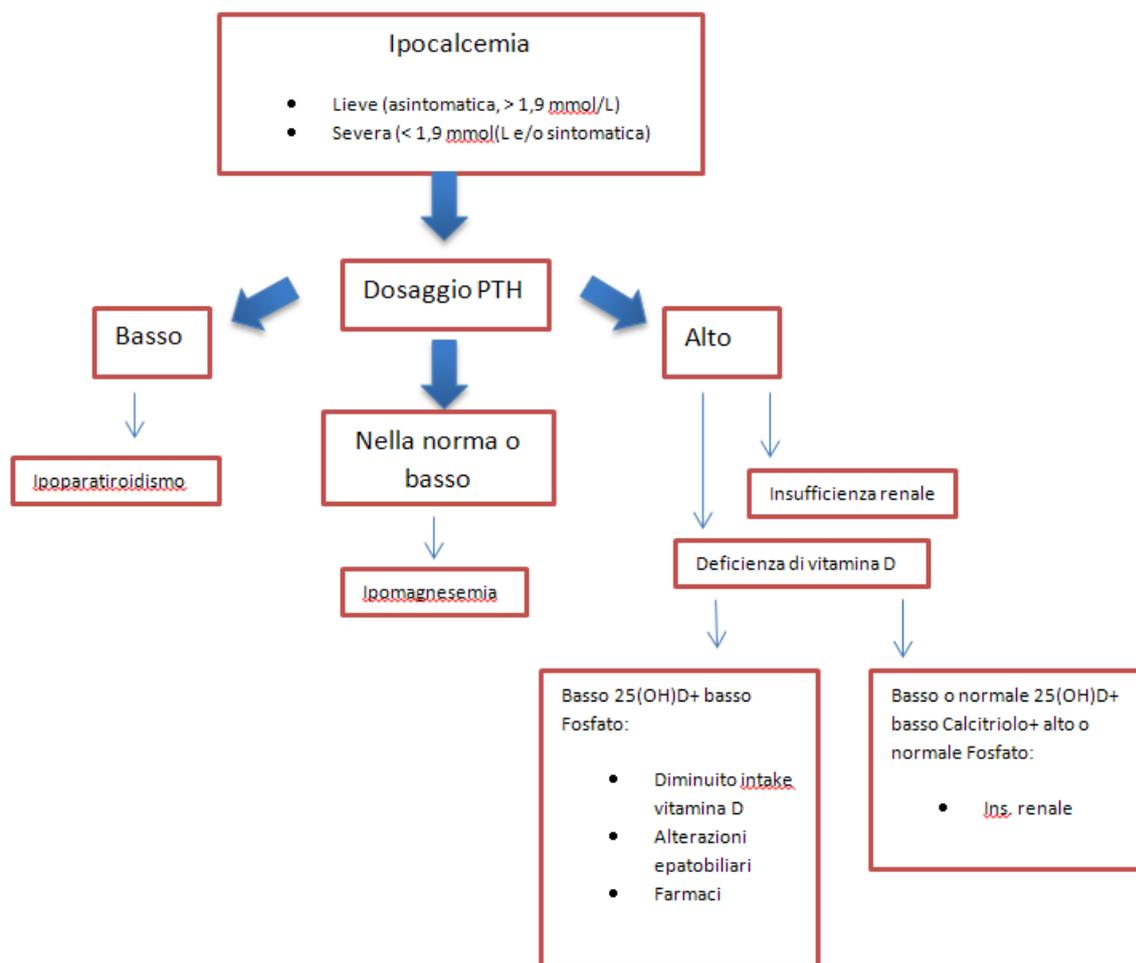


Figura 1: approccio diagnostico al paziente con ipocalcemia

Ipocalcemia in pazienti sottoposti a terapie inibenti l'attività osteoclastica (bifosfonati e denosumab)

L'omeostasi delle calcemia è una delle più importanti funzioni dell'osso.⁽⁴⁰⁾ L'inibizione dell'attività osteoclastica può condurre allo sviluppo di ipocalcemia e ipofosfatemia, sebbene in molti pazienti l'instaurarsi di meccanismi di compenso, come l'aumentata secrezione di PTH, evitano tale quadro di alterazione elettrolitica. In alcuni casi i meccanismi compensatori non sono possibili (come per esempio per una precedente paratiroidectomia, bassi livelli di vitamina D, ipoparatiroidismo, insufficienza renale), creando così le basi per l'instaurarsi dell'ipocalcemia.⁽⁴¹⁾

In un report di 120 pazienti che avevano ricevuto acido zoledronico per mieloma multiplo o altre neoplasie maligne, l'ipocalcemia era stata osservata nel 35% dei pazienti. Un quadro di ipocalcemia severa che aveva reso necessaria l'infusione di calcio per via parenterale era stata osservata nell'8% dei pazienti, nonostante fosse stata effettuata una correzione del dosaggio di acido zoledronico basato sulla clearance della creatinina e fosse stata somministrata una supplementazione di calcio e vitamina D profilattica.⁽⁴²⁾

Il Denosumab ha un'attività inibente il riassorbimento osseo più potente rispetto all'acido zoledronico, come dimostrato dai markers di turn over osseo⁽⁴³⁾,⁽⁴⁴⁾, per cui l'incidenza di ipocalcemia e ipofosfatemia è più elevata in pazienti che ricevono tale terapia rispetto a coloro che ricevono acido zoledronico, come dimostrato nei tre studi registrativi.⁽⁴⁵⁾,⁽⁴⁶⁾,⁽⁴³⁾.

In un'analisi integrata di dati provenienti da tre studi, l'ipocalcemia di ogni grado era dimostrata essere del 9,6% nei pazienti trattati con denosumab versus il 5% dei pazienti trattati con acido zoledronico.⁽³²⁾

Alterazioni dell'albuminemia. Le concentrazioni di sieriche di calcio sono normalmente mantenute entro un ristretto range che consente la normale attività extra ed intra-cellulare calcio-mediata. Il calcio è trasportato per un 45% in forma legata alle proteine plasmatiche, in parte agli anioni come il fosfato ed il citrato (15%) ed in parte come forma libera o ionizzata (40%).

Sebbene solo il calcio ionizzato sia metabolicamente attivo, molti laboratori riportano le concentrazioni di calcio totale. La normale calcemia generalmente va da 8,5 a 10,5 mg/dL (da 2,12 a 2,62 mmol/L): valori al di sotto di questo range sono da considerarsi come ipocalcemia. Il normale range di calcio ionizzato è 4,65 a 5,25 mg/dL (da 1,16 a 1,31 mmol/L).

Quando le concentrazioni proteiche sono alterate (in particolar modo l'albumina), la concentrazione di calcio totale può variare, mentre il calcio ionizzato, i cui livelli sono normalmente regolati dall'assetto ormonale, rimangono stabili. Per questa motivazione la concentrazione di calcio totale non riflette accuratamente la concentrazione del calcio ionizzato (o libero).

Per esempio, nelle malattie croniche, nell'ipervolemia o nel paziente malnutrito (in cui la concentrazione sierica di albumina è diminuita), il calcio plasmatico totale è basso, ma il calcio ionizzato è normale: questo fenomeno è noto come pseudoipocalcemia: la calcemia diminuisce approssimativamente di 0,8 mg/dl per ogni 1g/dL di abbassamento dell'albuminemia.

Per le motivazioni di cui sopra si raccomanda di *correggere sempre i livelli sierici del calcio in funzione dell'albuminemia* o in alternativa si può misurare il calcio ionizzato.

Alterazioni acido-base. Le alterazioni del Ph ematico possono alterare l'equilibrio del complesso albumina – calcio (l'acidosi infatti ne riduce il legame). Pertanto in pazienti critici o nel periodo post-operatorio, correggere il calcio per i livelli sierici di albumina potrebbe non risultare accurato a causa dei cambiamenti del Ph.⁽⁴⁷⁾ In uno studio, per esempio, l'utilizzo della formula di correzione del calcio per l'albuminemia risultava sensibile solo nel 5% dei casi. Di conseguenza in presenza di alterazioni del Ph ematico, è prudente determinare i livelli di calcio ionizzato.

Concentrazioni di PTH sierico. Per la definizione dell'eziologia dell'ipocalcemia, la misurazione del PTH è il mezzo più valido ed andrebbe effettuata ed interpretata contemporaneamente alla misurazione del calcio in tutti i pazienti con tale deficit.

Le concentrazioni sieriche di PTH variano in base alla causa dell'ipocalcemia (vedi tabella 9).⁽⁴⁸⁾

	PTH	Calcio corretto	Fosfato	Mg	25OHD	1,25(OH)2D	Creatinina
Ipoparatiroidismo	Basso	Basso	Elevato	Normale	Normale	Normale o basso	Normale
Ipomagnesemia	Normale o basso	Basso	Normale	Basso	Normale	Normale	Normale
Deficienza di vitamina D	Elevato	Basso o normale	Basso o normale	Normale	Basso	Normale o alto	Normale
Malattie renali croniche	Elevato	Basso	Elevato	Elevato o normale	Normale o basso	Basso	Elevata

Tabella 9: variazioni laboratoristiche in base all'eziologia dell'ipocalcemia

4.9 TRATTAMENTO

Raccomandazione 1: Gestione e prevenzione dell'ipocalcemia durante trattamento con farmaci inibenti l'attività osteoclastica. Valutazioni di vitamina D nel paziente oncologico hanno dimostrato un'elevata prevalenza di questa malattia carenziale (livelli inferiori a 30 ng/ml).⁽⁴⁹⁾ Quando ad un paziente con ipovitaminosi D viene somministrato un potente bifosfonato per via endovenosa o Denosumab, vi è rischio di ipocalcemia anche severa e sintomatica, per cui è indispensabile una supplementazione di calcio e vitamina D. Sebbene oggi non vi siano elementi sufficienti per supportare in generale la supplementazione di vitamina D in pazienti oncologici al di fuori di studi controllati,⁽⁵⁰⁾ sulla base dello sviluppo di iperparatiroidismo secondario ad ipocalcemia (che stimola l'attività osteoclastica limitando l'efficacia del farmaco e che potrebbe favorire la progressione di malattia), si raccomanda di effettuare in tutti i pazienti che debbano effettuare un trattamento con bifosfonati e Denosumab la supplementazione di calcio e vitamina D a dosi di almeno 1000 UI al giorno di vitamina D (colecalfiferolo) e di 500 mg al giorno di calcio, possibilmente in formulazioni farmacologiche separate. (Livello di evidenza 3, grado di raccomandazione D).⁽⁵¹⁾

Raccomandazione 2: Gestione in acuto dell'ipocalcemia. Se i livelli sierici di calcio cadono al di sotto di 1,9 mmol/L, o i livelli di calcio ionizzato risultano essere inferiori a 1mmol/L, o in presenza di paziente sintomatico l'opzione di somministrare calcio per via endovenosa può essere presa in considerazione (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).⁽⁵²⁾

La somministrazione di calcio gluconato dovrebbe avvenire attraverso un catetere venoso centrale al fine di evitare stravasi e conseguente irritazione dei tessuti circostanti.⁽⁵³⁾ Il calcio endovenoso viene solitamente somministrato in formulazioni da 10 ml di calcio gluconato al 10% diluito in 50-100 ml di destrosio 5%, infuso in 5- 10 minuti (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).⁽⁵⁴⁾

Per evitarne la precipitazione, il calcio non dovrebbe essere infuso con fosfato e bicarbonato (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).⁽⁵⁵⁾

Bisognerebbe inoltre somministrare una contemporanea supplementazione orale di calcio e calcitriolo (da 0,25 a 1 mcg/die). (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).

Inoltre andrebbero corrette eventuali anomalie sieriche concomitanti come l'ipomagnesemia o l'alcalosi.⁽⁶¹⁾

Una rapida correzione dell'ipocalcemia può contribuire allo sviluppo di aritmie cardiache, per cui durante l'infusione di calcio gluconato per via parenterale, dovrebbe essere monitorizzata la funzione cardiaca, in particolar modo in pazienti in trattamento digossinico.⁽⁵⁶⁾ (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).

Raccomandazione 3: trattamento dell'ipocalcemia cronica. In aggiunta alla correzione dell'ipomagnesemia, la somministrazione di calcio e vitamina D per os è essenziale.⁽⁵²⁾ Il calcio carbonato e il calcio citrato contengono il più alto rapporto di calcio essenziale (40 e 28% rispettivamente) e sono facilmente assorbiti; sono pertanto considerati i farmaci di scelta.⁽⁵⁴⁾ I dosaggi a cui tali formulazioni vengono somministrate sono solitamente 1 o 2 g di calcio essenziale tre volte al giorno (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D). La supplementazione calcica e di calcitriolo solitamente normalizza alterazioni elettrocardiografiche asintomatiche.⁽⁵⁷⁾ (livello di evidenza 2; grado di raccomandazione B).

Se l'ipocalcemia è dovuta al malassorbimento di vitamina D, andrebbe trattata la causa sottostante (per esempio l'incentivo di una dieta libera da glutine nel paziente celiaco).⁽⁵⁸⁾ La correzione del magnesio corregge l'ipocalcemia correlata a bassi livelli di magnesio.⁽⁵⁹⁾

Raccomandazione 4: Insufficienza di Vitamina D. L'insufficienza di vitamina D richiede la correzione con ergocalciferolo (vitamina D2) o colecalciferolo (vitamina D3). L'ergocalciferolo può essere somministrato alla dose di 50 000 UI a settimana o due volte a settimana con un reassessment dei livelli di vitamina D a tre mesi, titolando finché non si raggiungano normali livelli di 25(OH)D.⁽³³⁾ (livello di evidenza 1; grado di raccomandazione B). In alternativa si possono somministrare 300 000 UI di ergocalciferolo per via intramuscolare, con le prime due dosi a distanza di tre mesi e le successive ogni sei mesi.⁽⁶⁰⁾ (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).

Il colecalciferolo è più potente dell'ergocalciferolo; la somministrazione di 100 000 UI di vitamina D3 una volta ogni 3 mesi è efficace nel mantenere un adeguato livello di 25(OH) D.⁽⁵⁴⁾ (livello di evidenza 1; grado di raccomandazione B).

Raccomandazione 5: ipoparatiroidismo. Il trattamento dell'ipoparatiroidismo richiede una valutazione globale del paziente ed un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche oltre alla correzione dell'ipocalcemia. Lo scopo primario della correzione con calcio e vitamina D è il controllo dei sintomi, il mantenimento dei livelli di calcemia entro un range tra 2,00 e 2,12 mmol/L e l'ottenimento di un rapporto calcio – fosfato al di sotto di 4,4 mmol/L² senza lo sviluppo di ipercaliuria e la precipitazione di sali di calcio nei tessuti molli (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).⁽⁶¹⁾

Solitamente viene utilizzato un analogo della vitamina D come il calcitriolo alla dose di 0,5 mcg/die con un aumento di dose ogni 4 – 7 giorni sino al raggiungimento di livelli di calcemia medio- bassi.⁽⁶²⁾ (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).

I diuretici tiazidici diminuiscono l'escrezione urinaria di calcio grazie all'incrementato riassorbimento tubulare distale: si può quindi considerare la somministrazione di tali farmaci unitamente a una dieta a basso contenuto di fosfati.⁽⁵²⁾ (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).

La misurazione della calcemia, della concentrazione di fosforo e della creatinina dovrebbe essere eseguita ogni settimana durante le somministrazioni iniziali per poi passare a ogni quattro mesi alla stabilizzazione della dose.⁽⁶³⁾ (Livello di evidenza 3; grado di raccomandazione D).

4.10 Bibliografia

1. Stewart AF. *Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer*. N Engl J Med 2005.
2. Waller A, Caroline NL. *Hypercalcemia. Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth- Heinemann; 2000. p. 367-72.
3. Dean M, Harris JD, Regnard C, Hockley J. *Emergencies. Symptom Relief in Palliative Care*. Oxford, United Kingdom: Radcliffe Publishing; 2006. p. 201-19.
4. Vincenzi B, Santini D. et al. *Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma*. Cancer. 2004.
5. Keiko A, et al. *Hypercalcemia in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Case Report and Literature Review*. Case Rep Endocrinol. 2013.
6. Agarwall KK. et al. *Ovarian carcinoma producing parathyroid hormone-related protein causing hypercalcemia and metastatic calcification detected on 18 F-FDG PET-CT*. Indian J Nucl Med. 2013.
7. Bower M, Cox S. *Endocrine and metabolic complications of advanced cancer*. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2004, paperback 2005. p. 687-702.
8. Morton AR, Lipton A. *Hypercalcemia*. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Abeloff's clinical oncology*, 4th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008.
9. Society for Endocrinology. *Acute hypercalcemia*. Emergency Endocrine Guidance. 2013.
10. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. *Hypercalcemia PDQ*. 2013.
11. Capital Health Regional Palliative Care Program. *Hypercalcemia of Malignancy*. 2005 March 17, 2005. <http://www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/Clinical%20Practice%20Guidelines/PDF%20files/3A5%20Hypercalcemia%20of%20Malignancy.pdf>.
12. Pi J, Kang Y, Smith M, et al: *A review in the treatment of oncologic emergencies* J Oncol Pharm Pract 1078155215605661,2015.
13. Fraserhealth Hospice Palliative Care Program. *Hypercalcemia in Malignant Disease*. 2004 November 24. 2004.
14. Hagerty D R. *Evidence-Based Treatment of Hypercalcemia*. Medscape. 2009.
15. Hosking DJ. et al. *Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia*. Q J Med. 1981.
16. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I: *Narrative review: Furosemide for hypercalcemia: An unproven yet common practice* Ann Intern Med 149:259–263,2008.
17. Lorraine I. et al. *Corticosteroids in the Treatment of Neoplasms*. Cancer Med. 2003.
18. Austin LA. Et al. *Calcitonin: physiology and pathophysiology*. N Engl J Med. 1981.
19. Chevallier B. et al, *Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial*. Presse Med. 1988.
20. Santini D. et al. *The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence*. Ann Oncol. 2003.
21. Berenson JR. *Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates*. Semin Oncol. 2002.
22. Major P, et al. *Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials*. J Clin Oncol. 2001.

23. Vincenzi B. et al. *Serum VEGF levels as predictive marker of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.* J Hematol Oncol. 2012.
24. Massagli TL, Cardenas DD. *Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury.* Arch Phys Med Rehabil. 1999.
25. Walls J. et al. *Response to intravenous bisphosphonate therapy in hypercalcaemic patients with and without bone metastases: the role of parathyroid hormone-related protein.* Br J Cancer. 1994.
26. Schwartz LM, Woloshin S. *Lost in transmission--FDA drug information that never reaches clinicians.* N Engl J Med. 2009.
27. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al: *The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease* Eur J Cancer 51:1467–1475,2015.
28. Salahudeen AA, Gupta A, Jones JC, et al: *PTHrP-induced refractory malignant hypercalcemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia responding to denosumab* Clin Lymphoma Myeloma Leuk 15:e137–e140,2015.
29. Mimi I-Nan Hu et al. *Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia of malignancy (HCM).* J Clin Oncol. 2013.
30. Riccardi D, Brown EM. *Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney.* Am J Physiol Renal Physiol. 2010.
31. Thakker RV. *Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis, and management.* In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, sixth edition, American Society of Bone and Mineral Research 2006.
32. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzebec P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials.* Eur J Cancer. 2012.
33. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. *A review of drug-induced hypocalcemia.* J Bone Miner Metab. 2009;27:635-42.
34. van Vliet EI, de Herder WW, de Rijke YB, et al. *Hypocalcemia after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:1843-52.
35. Vu TD, Varadarajan S, Seeman E, et al. *Hypocalcemia induced by raloxifene.* Curr Drug Saf. 2012;7:176-8.
36. Qiaoli Wang, Yuexiao Qi, Di Zhang, Caifeng Gong, Anqi Yao, Yi Xiao, Jie Yang, Fuxiang Zhou, Yunfeng Zhou. *Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials.* Tumour Biol. 2015 May; 36(5): 3471–3482.
37. Tohme JF, Bilezikian JP. *Hypocalcemic emergencies.* Endocrinol Metab Clin North Am. 1993.
38. *Endocrinol Metab Clin North Am. 1993. Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery.* Am J Med. 1993.
39. Stein R, Godel V. *Hypocalcemic cataract.* J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1980.
40. Blair HC, Robinson LJ, Huang CL, Sun L, Friedman PA, Schlesinger PH, Zaidi M. *Calcium and bone disease.* Biofactors. 2011.
41. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. *Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease.* Nat Clin Pract Oncol. 2007.
42. Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. *Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid.* Intern Med J. 2008.
43. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study.* Lancet. 2011.
44. Santini D, Schiavon G, Vincenzi B, Gaeta L, Pantano F, Russo A, Ortega C, Porta C, Galluzzo S, Armento G, La Verde N, Caroti C, Treilleux I, Ruggiero A, Perrone G, Addeo R, Clezardin P, Muda AO, Tonini G. *Receptor activator of NF- κ B (RANK) expression in primary tumors associates with bone metastasis occurrence in breast cancer patients.* PLoS One. 2011.

45. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. J Clin Oncol. 2010.
46. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*. J Clin Oncol. 2011.
47. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, Croce MA, Brown RO. *Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004.
48. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, et al. *The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics*. Clin Endocrinol. 2000.
49. Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007.
50. Buttiglierio C. et al. *Prognostic role of vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review*. Oncologist, 2011.
51. *Linee guida AIOM 2013*.
52. Cooper MS, Gittoes NJ. *Diagnosis and management of hypocalcaemia*. BMJ. 2008.
53. Shoback D. *Clinical practice. Hypoparathyroidism*. N Engl J Med. 2008.
54. Murphy E, Williams GR. *Hypocalcaemia*. Medicine. 2009.
55. Tohme JF, Bilezikian JP. *Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies*. Endocrinologist. 1996.
56. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. *Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism*. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006.
57. Walker Harris V, Jan De Beur S. *Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options*. Thyroid. 2009.
58. Eryol NK, Colak R, Ozdoğru I, Tanriverdi F, Unal S, Topsakal R, et al. *Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia*. Am J Cardiol. 2003.
59. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. *Adult coeliac disease*. BMJ. 2007.
60. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. *Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health*. Am J Clin Nutr. 2003.
61. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. *Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial*. BMJ. 2003.
62. Noordzij M, Voormolen NM, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, et al. *Disordered mineral metabolism is not a risk factor for loss of residual renal function in dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant. 2009.
63. Walker Harris V, Jan De Beur S. *Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options*. Thyroid. 2009.